

HAUPT- UND NEBENWIRKUNGEN
MODERNER INHALATIONSANÄSTHETIKA

149

Dorothea Weber-Guskar

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551925_0046

Aus der Anästhesieabteilung der Chirurgischen Poliklinik

Direktor (Vorstand) Prof.Dr.F. Holle (Prof.Dr.A.Doenicke)

HAUPT- UND NEBENWIRKUNGEN MODERNER INHALATIONSANÄSTHETIKA

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Ludwig Maximilians-Universität zu
München

vorgelegt von

Dorothea Weber-Guskar

aus

Königsberg/Bay.

1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Doenicke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Holle

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.12.74



INHALTSVERZEICHNIS

Seite:

Einleitung:

A)	ÄTHER	2
I.	Geschichtlicher Überblick	2
II.	Chemische und physikalische Eigenschaften	3
III.	Pharmakologische Eigenschaften	5
1.	Narkotische Wirksamkeit	5
2.	Resorption	5
3.	Metabolismus und Biotransformation	6
4.	Toxizität	7
IV.	Wirkung auf die verschiedenen Organsysteme	8
1.	Allgemeine klinische Beobachtungen	8
2.	Wirkung auf Vegetativum, zentrales und peripheres Nervensystem	8
3.	Wirkung auf Herz und Kreislauf	11
4.	Wirkung auf Respirationstrakt und Atmung	13
5.	Wirkung auf Leber	15
6.	Wirkung auf Niere	15
7.	Wirkung auf Gastrointestinaltrakt	16
8.	Wirkung auf verschiedene Substrate im Blut	16
9.	Wirkung auf Säure-Basen-Haushalt und auf die Hämoglobin-Dissoziationskurve	17
B)	LACHGAS	18
I.	Geschichtlicher Überblick	18
II.	Chemische und physikalische Eigenschaften	18
III.	Pharmakologische Eigenschaften	19
1.	Narkotische Wirksamkeit	19
2.	Resorption und Elimination	20
3.	Metabolismus und Biotransformation	20
4.	Toxizität	20
IV.	Wirkung auf die verschiedenen Organsysteme	21
1.	Allgemeine klinische Beobachtungen	21
2.	Wirkung auf Vegetativum, zentrales und peripheres Nervensystem	22
3.	Wirkung auf Herz und Kreislauf	23
4.	Wirkung auf Respirationstrakt und Atmung	25
5.	Wirkung auf Leber	26
6.	Wirkung auf Niere	26
7.	Wirkung auf Gastrointestinaltrakt	27
8.	Wirkung auf verschiedene Substrate im Blut	27
9.	Sonstige Wirkungen	27

C)	HALOTHAN	29
	I. Geschichtlicher Überblick	29
	II. Chemische und physikalische Eigenschaften	29
	III. Pharmakologische Eigenschaften	30
	1. Narkotische Wirksamkeit	30
	2. Resorption	31
	3. Metabolismus und Biotransformation	33
	4. Toxizität	37
	IV. Wirkung auf die verschiedenen Organsysteme	38
	1. Allgemeine klinische Beobachtungen	38
	2. Wirkung auf Vegetativum, zentrales und peripheres Nervensystem	40
	3. Wirkung auf Herz und Kreislauf	45
	4. Wirkung auf Respirationstrakt und Atmung	53
	5. Wirkung auf Leber	55
	6. Wirkung auf Niere	61
	7. Wirkung auf Gastrointestinaltrakt	64
	8. Wirkung auf verschiedene Substrate im Blut	64
	9. Wirkung auf Säure-Basen-Haushalt	67
	10. Wirkung auf Uterus und Schwangerschaft	67
D)	METHOXYFLURAN	69
	I. Geschichtlicher Überblick	69
	II. Chemische und physikalische Eigenschaften	69
	III. Pharmakologische Eigenschaften	71
	1. Narkotische Wirksamkeit	71
	2. Resorption	71
	3. Metabolismus und Biotransformation	71
	4. Toxizität	73
	IV. Wirkung auf die verschiedenen Organsysteme	76
	1. Allgemeine klinische Beobachtungen	76
	2. Wirkung auf Vegetativum, zentrales und peripheres Nervensystem	76
	3. Wirkung auf Herz und Kreislauf	78
	4. Wirkung auf Respirationstrakt und Atmung	84
	5. Wirkung auf Leber	85
	6. Wirkung auf Niere	86
	7. Wirkung auf Gastrointestinaltrakt	90
	8. Wirkung auf verschiedene Substrate im Blut	90
	9. Wirkung auf Säure-Basen-Haushalt	91

E)	FLUROXENE	92
	I. Geschichtlicher Überblick	92
	II. Chemische und physikalische Eigenschaften	92
	III. Pharmakologische Eigenschaften	95
	1. Narkotische Wirksamkeit	95
	2. Resorption	95
	3. Metabolismus und Biotransformation	95
	4. Toxizität	97
	IV. Wirkung auf die verschiedenen Organsysteme	99
	1. Allgemeine klinische Beobachtungen	99
	2. Wirkung auf Vegetativum, zentrales und peripheres Nervensystem	100
	3. Wirkung auf Herz und Kreislauf	102
	4. Wirkung auf Respirationstrakt und Atmung	107
	5. Wirkung auf Leber	108
	6. Wirkung auf Niere	110
	7. Wirkung auf Gastrointestinaltrakt	110
	8. Wirkung auf verschiedene Substrate im Blut	110
	9. Wirkung auf intrakraniellen Druck	111
F)	ETHRANE	112
	I. Geschichtlicher Überblick	112
	II. Chemische und physikalische Eigenschaften	112
	III. Pharmakologische Eigenschaften	113
	1. Narkotische Wirksamkeit	113
	2. Resorption	113
	3. Metabolismus und Biotransformation	114
	4. Toxizität	115
	IV. Wirkung auf die verschiedenen Organsysteme	115
	1. Allgemeine klinische Beobachtungen	115
	2. Wirkung auf Vegetativum, zentrales und peripheres Nervensystem	116
	3. Wirkung auf Herz und Kreislauf	122
	4. Wirkung auf Respirationstrakt und Atmung	123
	5. Wirkung auf Leber	124
	6. Wirkung auf Niere	125
	7. Wirkung auf Gastrointestinaltrakt	125
	8. Wirkung auf verschiedene Substrate im Blut	125
	9. Wirkung auf Säure-Basen-Haushalt und Hämoglobin-O ₂ -Affinität	127

DISKUSSION

128

ZUSAMMENFASSUNG

144

LITERATURVERZEICHNIS

145

HAUPT- UND NEBENWIRKUNGEN MODERNER INHALATIONSANÄSTHETIKA

A) Einleitung:

Die in der vorliegenden Arbeit besprochenen Inhalationsanästhetika sind die zur Zeit international gebräuchlichsten Verbindungen, womit natürlich kein Anspruch auf Vollständigkeit der Zusammenstellung erhoben wird.

Äther muß heute wieder stärker berücksichtigt werden, da es vor allem in Skandinavien erneut verstärkt eingesetzt wird, nachdem die Explosionsgefahr durch Verdampfen und die postnarkotische Emesis durch die Intubation weitgehend ausgeschaltet werden konnten.

Chloroform ist als überholt anzusehen und findet in diesem Zusammenhang keine gesonderte Erwähnung.

Bei der Besprechung jedes einzelnen der 6 behandelten Anästhetika - Äther, Lachgas, Halothan, Methoxyfluran, Fluroxene und Ethrane - wird die gleiche Gliederung zu Grunde gelegt: Nach einem geschichtlichen Überblick wird über die chemischen und physikalischen Eigenschaften berichtet. Die Pharmakologie und die Pharmakokinetik nehmen einen breiteren Raum ein. Dabei wird auf die Resorption, die Verteilung in Blut und Gewebe, auf Metabolismus, Elimination und Toxizität eingegangen. Punkt IV. bringt die Wirkung auf die einzelnen Organe bzw. Organsysteme. Der entscheidende Abschnitt der Arbeit wird die Diskussion sein, in der Vor- und Nachteile der einzelnen Anästhetika aufgezeigt und vergleichend gegeneinander abgewägt werden.

Es ist zweckmäßig, die verschiedenen Inhalationsanästhetika in chronologischer Reihenfolge zu bringen.

A) ÄTHER

I. Geschichtlicher Überblick (96)

Etwa um das Jahr 1200 entdeckte R. LULLIUS in Spanien den Äther. VALERIUS CORDUS (Deutschland) beschreibt 1546 die Äther-Synthese. Bereits ein Jahr später empfiehlt PARACELSUS v. HOHENHEIM den Äther bei "schmerzhaften Leiden". Die Bezeichnung Äther wurde allerdings erst 1792 von FROBENIUS (Deutschland) für das bisherige "süße Vitriol" eingeführt. Es vergehen noch einmal 50 Jahre bis 1842 CLARKE (USA) den Äther zur Schmerzbekämpfung bei Zahnextraktionen einsetzt und C.W. LONG (USA) eine Äther-Narkose zur Entfernung eines Tumors am Hals ausführte. Allgemein anerkannt wurde die Äther-Narkose dann 4 Jahre später (1846) nach einer erfolgreichen Demonstration des Verfahrens vor Studenten und Ärzten der Bostoner chirurgischen Klinik durch MORTON und der nachhaltigen Empfehlung von JACKSON, MORTONS Lehrer. PIROGOFF (Rußland) versuchte im folgenden Jahr (1847) die rektale Anwendung von Äther. Im gleichen Jahr 1847 erscheint auch schon die erste Monographie über die Äther-Narkose von J. SNOW (England). 1862 führt SCHIMMELBUSCH (Deutschland) eine Äthertropfmaske ein. Obwohl JUNKER (Deutschland) bereits 1867 einen Ätherinhalationsapparat konstruiert hatte, wurde doch vielerorts noch bis in die fünfziger Jahre unseres Jahrhunderts die offene Äthertropfnarkose über die SCHIMMELBUSCH-Maske angewandt. BURKHARDT (Deutschland) versuchte 1909 auch eine intravenöse Anästhesie mit Äther - ein Verfahren, das schnell wieder aufgegeben wurde.

Über viele Jahrzehnte nahm der Diäthyläther unter den gebräuchlichen Narkosemitteln eine dominierende Stellung ein. Obwohl Äther auch heute noch als eines der sichersten Anästhetika zur Durchführung einer für die meisten Operationen ausreichenden Allgemeinnarkose gehalten wird, kommt ihm, in den hoch entwickelten Ländern - außer in Skandinavien - im Angebot der heute den Anästhesisten zur Verfügung stehenden Narkosemitteln eine vergleichsweise geringe Bedeutung zu. Anders sieht es in den Entwicklungsländern aus (111), wo aus ökonomischen Gründen und aus Mangel an geschultem Personal Äther oft das einzig verfügbare Vollnarkotikum ist. Das bedeutet, daß für mehr als 70% der Weltbevölkerung Äther auch heute noch das einzig mögliche Allgemeinnarkotikum darstellt.

II. Chemische und physikalische Eigenschaften

Diäthyläther - Molekularformel $C_4H_{10}O$ - ist eine farblose Flüssigkeit mit stechendem, scharfem Geruch und schleimhautreizender Wirksamkeit (129). Das Molekulargewicht liegt bei 74,12. Der Siedepunkt für Äther von $34,6^{\circ}C$ macht für die Tropen eine Verpackung in Büchsen notwendig (134). In unseren Breiten kann Äther als chemisch stabil gelten und ist leicht aufzubewahren, wenn man ihn in festverschlossenen, braunen Flaschen vor Licht- und Sauerstoffeinwirkung schützt, unter der sonst Dihydroxydiäthylperoxid, Wasserstoffperoxid und Acetaldehyd entstehen (259). In der analgetischen Konzentration von 2 Vol-% ist Äther in Luft nicht brennbar. Bis 3 Vol-% besteht auch keine Explosionsgefahr (134). BORCHERT und BECKMANN (29) weisen dennoch auf die Unerläßlichkeit entsprechender Sicherheitsvorkehrungen hin. Unter Anwendung hoher Zündenergien kann ein Äther-Luft-Gemisch mit einem Äther-Gehalt von 1,83-36,5% nach ihren Beobachtungen zur Deflagration gebracht werden. Unter klinischen Bedingungen halten sie das Risiko jedoch auch für äußerst gering. Eine Äther-Sauerstoff-Mischung ist dagegen im Bereich von 2-80% explosiv und kann schwere Detonationen mit heftigen Druckwellen hervorrufen. Wegen dieser Gefahr dient heute hauptsächlich atmosphärische Luft als Trägergas. Das Äther-Luft-Gemisch wird von Verdampfungsgeräten genau dosiert. Unter diesen Voraussetzungen erfüllt Äther die Bedingung der Explosionsicherheit weitgehend.

Äther hat eine hohe Löslichkeit in Wasser und Blut und diffundiert schnell durch die Alveolar- und Kapillarmembran. Diese physikalische Eigenschaft hat eine nicht unerhebliche Bedeutung für die klinische Wirkung (133). Je höher nämlich die Löslichkeit des Anästhetikums im Blut ist, desto größer ist die Pufferkapazität des Körpers (bei einem Teilungskoeffizienten Gewebe/Blut von ungefähr 1) und umso länger wird es folglich bis zum Ausgleich zwischen der eingeatmeten Konzentration und der Gesamtkörperkonzentration dauern. Dementsprechend ist die Löslichkeit auch ein Maß für die Dauer der Einleitung und der Abflutung.

Die wichtigsten physikalisch-chemischen Eigenschaften sind in Tabelle I noch einmal zusammengefaßt (133):

Tabelle I:

Molekulargewicht	74
Siedepunkt C°	34,6
Kritische Temperatur	190
Spezifisches Gewicht (g/ml) 20° C	0,71
Dampfdichte bei B.P.g/Liter	3,3
Relative Gasdichte (Luft = 1)	2,6
Spezifisches Volumen ml/g 20° C	
flüssig	1,41
dampfförmig	320
Dampfdruck mmHg	
bei 20°	442
bei 40°	921
Viskosität	
flüssig im Vergleich zu Wasser	0,23
Dampf im Vergleich zu Luft	0,40
Grenzen der Brennbarkeit	
in Luft	1,8 - 36,5
in Sauerstoff	2,1 - 82,5
in N ₂ O-O ₂ Mischungen	1,5 - 24,2
Konzentration für chirurgische Narkosen	
in der Einatemluft (Vol./100ml)	3 - 10
im Blut (mg/100ml)	50 - 150

III. Pharmakologische Eigenschaften

1. Narkotische Wirksamkeit

Mit Äther kann jede gewünschte Narkosetiefe erreicht werden. Das Anfluten, und damit die Einleitung, ist wegen seiner hohen Löslichkeit langsam (133). Die hohe Löslichkeit ist andererseits aber auch der Grund eines entscheidenden Vorteils des Äthers, der großen Narkosebreite (129, 134). Die große Narkosebreite macht Äther zum sichersten aller flüssigen Anästhetika. Auch in der Hand eines Ungeübten kann deshalb mit Äther wenig Schaden angerichtet werden (129).

Die MAC, der Wert für die alveoläre Konzentration des Anästhetikums, bei dem sich 50% der Patienten als Antwort auf eine Hautinzision bewegen und 50% der Patienten keinen Schmerzreiz mehr wahrnehmen, beträgt für Äther 1,92 Vol-% (241). Die "MAC-awake", definiert als anästhetische Konzentration im arithmetischen Mittel zwischen dem Wert, bei dem eine Reaktion nach Aufforderung sicher erfolgt und dem Wert, bei dem sie gerade verhindert wird, liegt für Äther bei $1,41 \pm 0,22\%$ (269). Bei der offenen Tropfmethode werden zur Einleitung und Unterhaltung jedoch wesentlich höhere Ätherkonzentrationen benötigt, als sie mit Verdampfungsgeräten erforderlich sind (29).

2. Resorption

Die Resorption im engeren Sinne ist gleichzusetzen mit der Aufnahme der Narkotika in die Blutbahn. Diese Aufnahme ist nun wieder von verschiedenen Faktoren abhängig, von denen die entscheidenden genannt werden sollen (259):

- a) die spezifische Membrandurchlässigkeit
- b) die Löslichkeit des Narkotikums im Blut
- c) der erreichte Partialdruck im Blut
- d) die Durchblutungsgröße
- e) der Lungenfunktionszustand.

Von den aufgeführten 5 Punkten interessieren und bei Äther besonders b) und c). Die Diffusion des gasförmigen Äthers erfolgt mit dem Gradienten der Partialdrucke, also solange Richtung Blut, bis die Partialdrucke in der Alveolarluft und im Blut zum Ausgleich gekommen sind. Die Zeit, die nötig ist, um im Blut eine Gasspannung aufzubauen, die der alveolären Gaskonzentration ent-

spricht, ist aber vorwiegend abhängig von der Löslichkeit des Gases. Die Löslichkeit von Äther ist besonders hoch und damit die Zeit bis zum Erreichen des nötigen Blutgasgehaltes lang (133). Banal ausgedrückt kann man daher von einer schlechten Resorption sprechen.

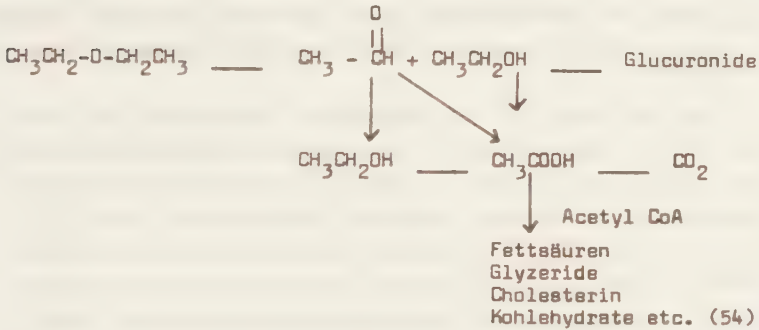
3. Metabolismus und Biotransformation

HAGGARD gelang es 1924 bei seinen Untersuchungen an Hunden über Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von Diäthyläther 87% der verabreichten Ätherdosis zurückzugewinnen. Die fehlenden 13% führte man auf Ungenauigkeiten in der Methodik zurück. Darüber hinaus fand HAGGARD, daß die Dauer der Narkose diese Prozentzahlen nicht beeinflußt. Man schloß aus alledem, daß der Diäthyläther im Körper chemisch nicht verändert wird (222, 284).

1964 nach Versuchen von VAN DYKE mußte diese Meinung revidiert werden. Man spritzte Ratten ^{14}C -Diäthyläther intraperitoneal und konnte in der Ausatemungsluft fast 4% der verabreichten Radioaktivität als CO_2 wiederfinden. Während derselben 24-Stunden Periode akkumulierten zusätzlich 2% der Radioaktivität in Form nicht volatiler Urinmetabolite (286). Mammalier sind also in der Lage Diäthyläther zu metabolisieren. Besonderes Erstaunen löste andererseits diese Entdeckung nicht aus, da es schon länger bekannt ist, daß Methylen- und Äthylgruppen sowohl von Stickstoff, als auch von Sauerstoff abgespalten werden können. Man nennt diesen Vorgang N-Dealkylierung und O-Dealkylierung. Man nimmt an, daß die Spaltung an der Äther-Bindung erfolgt (54) durch enzymatische Einwirkung - in vitro wurde Äther unter der Katalyse von mikrosomalen Leberenzymen gespalten - unter Bildung von Acetaldehyd und Äthanol (285). Das Acetaldehyd und die Essigsäure sind Zwischenprodukte im üblichen Metabolismus verschiedener zellulärer Bestandteile und deshalb schnell zu CO_2 umgesetzt (283). Zur Trennung und Identifikation der in vivo-Metabolite von Diäthyläther wurde nach intravenös verabreichter Radioaktivität an Dünnschnittpräparaten Radiochromatographien und Massenspektrometrien ausgeführt. Dabei wurden markierte Fettsäuren, Cholesterin, Mono-, Di- und Triglyzeride gefunden. Daraus läßt sich schließen, daß das aus Diäthyläther freiwerdende ^{14}C -Azetat in den allgemeinen Stoffwechsel eingeschleust wird (54). So werden auch innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung des radioaktiven Äthers 2,1% als nicht gasförmige Metabolite in der Leber gefunden (55). Zur gleichen Zeit

näherte sich die Ganzkörperradioaktivität 3,6% der verabreichten Dosis.

Zusammenfassend soll der Metabolismus von Diäthyläther in einer Formel veranschaulicht werden:



4. Toxizität

Nach dem soeben besprochenen Metabolismus des Diäthyläthers fällt es leicht, diesen Stoff als sehr sicheres Anästhetikum zu bezeichnen, da er nicht zu toxischen, sondern zu physiologischen, sowieso vorhandenen Substanzen abgebaut wird (54). Nachhaltige Schädigungen der parenchymatösen Organe werden durch Äther in üblicher Anwendung nicht erzeugt, so daß eine Spättoxizität nicht zu befürchten ist. Toxisch kann der Äther während der Narkose nur durch Überdosierung wirken. Als erster lebensbedrohlicher Ausfall tritt bei Blutkonzentrationen von 170 - 190 mg% die vollständige Lähmung des Atemzentrums ein (259).

IV. Wirkung auf die verschiedenen Organsysteme

1. Allgemeine klinische Beobachtungen

Diäthyläther ist zur Anästhesie bei allen Formen der großen Chirurgie zu verwenden. Er kann mit einem Minimum an Aufwand, mittels Tropfnarkose angewendet werden (129), wenn auch die erhöhte Hypoxiegefahr und das vermehrte postoperative Erbrechen das Einsetzen eines Verdampfungsgerätes dringend empfiehlt (29).

Die Einleitung mit Äther ist prolongiert, unangenehm und häufig von einer heftigen Exzitation begleitet (129, 29). Zu den Nachteilen zählt auch die extrem verlängerte Aufwachphase (129). Die Äther-Anästhesie ist charakterisiert durch eine gute Analgesie und Muskelrelaxation, die mit einer Depression der synaptischen Übertragung im afferenten Schenkel in Verbindung gebracht wird (100). Die Pupillen dilatieren und reagieren weniger mit Vertiefung der Äther-Narkose. Am häufigsten und deutlichsten ist eine verstärkte Tränensekretion bei einer MAC von 1,4% (65). Die Körpertemperatur wird unter Äther leicht gesenkt (89).

2. Wirkung auf Vegetativum, zentrales und peripheres Nervensystem

Sowohl in Tierversuchen (101), als auch beim Menschen (134) wurde unter Diäthyläther eine vermehrte Sympathikus-Aktivität festgestellt. Höchstwahrscheinlich handelt es sich hierbei um eine zentrale Stimulation, da eine Denervation der Barorezeptoren die Qualität der Antwort auf den Äther-Reiz nicht beeinträchtigte (187). Die Empfindlichkeit der Barorezeptoren in Carotis und Aorta wird, wie ROBERTSON u. Mit. (226) fanden, durch Diäthyläther gesteigert. Während unter anderen Narkotika die Barorezeptoren nur verstärkt bei verringertem arteriellen Druck reagierten, hielt sich die vermehrte Ansprechbarkeit der Barorezeptoren unter Diäthyläther gesteigert. Während unter anderen Narkotika die Barorezeptoren nur verstärkt bei verringertem arteriellen Druck reagierten, hielt sich die vermehrte Ansprechbarkeit der Barorezeptoren unter Diäthyläther in einem Bereich unterschiedlicher arterieller Drucke. Diese Reaktionsbereitschaft der Barorezeptoren scheint aber auch in Abhängigkeit zur Konzentration des Äthers zu stehen. LANDGREN u. Mit. injizierten Diäthyläther Versuchstieren (Katzen) in die Carotis und konnten damit die Aktivität der Barorezeptoren entscheidend dämpfen

oder ganz aufheben. Ebenfalls an Katzen prüften SKOVSTED u. PRICE 1970 (249) unter anderem das Verhalten der Barorezeptoren bei endexpiratorischen Äther-Konzentrationen zwischen 1,5 und 5,5%. Bei 3,4% wurden die barostatischen Reflexe signifikant unterdrückt und bei 5% praktisch aufgehoben. Die Autoren sehen in einer anderen Arbeit (249) die Ursachen für die Exzitation des zentralen sympathischen Nervensystems in einer Unterdrückung der Depressor-neurone der Medulla durch Diäthyläther.

Bereits 1933 konnten BHATIA und BURN (101) bei spinalen, aber nicht völlig entmarkten Katzen eine Stimulation der Aktivität des präganglionären Sympathikus feststellen. 1970 untersuchten SKOVSTED u. PRICE (249) die Wirkung von Diäthyläther auf die Aktivität des zervikalen präganglionären Sympathikus an normalen und barorezeptor-denervierten Katzen. Bei niedrigen Konzentrationen blieben die sympathische Aktivität unbeeinflusst, um bei 5% dann signifikant anzusteigen. Bei barorezeptor-denervierten Tieren blieb die sympathische Aktivität unbeeinflusst. GRANBERG u. WÄHLIN (111) betonen den Vorteil des stimulierenden Effektes von Diäthyläther auf das sympathiko-adrenerge-System speziell in den Fällen, wo der Blutdruck zur optimalen Sicherung des Blutflusses in sklerotischen Koronargefäßen aufrechterhalten werden muß.

Der zerebrale Blutfluß (CBF) macht unter verschiedenen Äther-Konzentrationen gegenläufige Veränderungen durch. Wird während 2,4% Äther noch ein leichter Abfall der CBF auf 38,8 ml/100g/min beschrieben, so konnte bei 4,5% Äther eine Zunahme auf 67,5 ml/100g/min beobachtet werden (252). Die zerebrale Abbaurate (CMR) für Glucose und Glykogen wird von Äther um 50% deprimiert (89). Auch die CMR_{O_2} geht unter Äther zurück. Die 1,2fache Konzentration der MAC von Äther drückt die CMR_{O_2} auf 65% des Normalwertes, während bei einer 2,3fachen MAC die CMR_{O_2} wieder bei 88% des Normalwertes liegt (90, 252).

Der besondere biphasische Einfluß von Äther auf die Durchblutung des Gehirns und den O_2 -Verbrauch des Gehirns wird von FINK (90) auf die zunehmende sympathoadrenale Aktivität bei steigender Konzentration zurückgeführt. Weitgehend für diese Theorie sprechen in vitro Versuche mit Gehirnschnittpräparaten von Ratten (173). Diese Schnitte zeigten bei einer Exposition mit 5 und 10% Diäthyläther keinen

signifikanten Unterschied im O_2 -Verbrauch gegenüber den Kontrollschnitten. Einschränkung muß nur vermerkt werden, daß bei der hohen Konzentration von 20% Äther eine sofortige und dauerhafte Abnahme des O_2 -Verbrauches resultierte.

Wie jedes andere Narkotikum ruft auch Diäthyläther EEG-Veränderungen hervor. FAULCONER (38) beschreibt 1952 sieben unterschiedliche EEG-Stadien bei einer Äther-Narkose. Das erste Stadium entspricht der Analgesie. Die Konzentration von Äther im Blut beträgt 52 mg/100ml (7 mM/l). Charakteristisch für diese Konzentration sind schnelle Aktivität und niedrige Voltage. Ähnlich anderen Anästhetika geht die Vertiefung der Narkose mit einer Steigerung der Voltage und einer Abnahme der Frequenz einher. Bei Bewußtseinsverlust treten kleine "bursts" von 20-30 Hz-Aktivitäten auf. Das III. EEG-Muster korrespondiert mit Stadium III, Stufe I des GUEDEL Schemas, die Blutkonzentration beträgt nun 84 mg/100 ml (11,4 mM/l). Schnelle Frequenzen und niedrige Voltage bestehen neben langsamen Wellen von 3-5 Hz und hoher Voltage. CLARK u. ROSNER (52) beschreiben die EEG-Aktivität bei der MAC von Äther, die ebenfalls dem Stadium III nach GUEDEL entspricht, als 6 Hz-Wellen mit kleinen, aufgesetzten schnellen Ausschlägen. Die Stufe V nach FAULCONER ist bei Blutkonzentrationen von ungefähr 120 mg/100ml (162 mM/l) erreicht und zeigt nur noch langsame Wellen, deren Frequenz etwa 1 Hz erreichen, mit hoher Voltage. Ein Abflachen des EEG läßt das Erreichen der Stufe VII erkennen (38).

JOAS u. Mit. (140) klärten in einer Arbeit von 1971 mit Hunden, ob es unter Diäthyläther im EEG zu Anfallsmustern kommen kann. 3 von 4 anästhesierten Hunden zeigten auch wirklich Spontananfälle. Diese spontanen EEG-Anfallszeichen konnten aber erst bei einem 2,7fachen der MAC von Diäthyläther aufgezeichnet werden.

Zum Abschluß sollen noch einige in den Rahmen dieses Kapitels passende Nachteile des Äthers erwähnt werden. Äther erhöht den Liquordruck, was seine Anwendung bei Patienten entsprechender Vorschädigung verbietet (29). Wegen der kurareähnlichen Wirkung ist Diäthyläther bei Patienten mit Myasthenia gravis kontraindiziert (29). In der postoperativen Phase einer Äther-Narkose sind Konvulsionen beschrieben (129). Die allein durch Äther produzierte

Amnesie (131) muß sicher nicht immer als Nachteil betrachtet werden.

3. Wirkung auf Herz und Kreislauf

Die geringe Beeinflussung des kardiovaskulären Systems bei üblichen Konzentrationen wird zu den größten Vorteilen des Diäthyläthers gerechnet (29). Im Tierversuch konnte bei gesunden Katzen keinerlei Änderung des arteriellen Druckes bei endexpiratorischen Diäthyläther - Konzentrationen zwischen 1,5 und 5,5% gesehen werden (249). Detaillierte Untersuchungen an Menschen unter Äther-Narkose zeigten, daß das Herzminutenvolumen, Schlagvolumen, die Arbeit des linken Ventrikels, die Herzleistung und der mittlere arterielle Druck nahe oder gering oberhalb des Kontrollwertes blieben. (79) Auch CULLEN u. Mit. (65) berichten von konstanter Herzfrequenz und unverändertem arteriellen Druck - auch bei tieferer Narkose. Ähnlich lautet die Aussage von HORATZ und SCHUH-MANN (129): Äther macht keine Kreislaufdepression, auch nicht in höherer Konzentration. Außer der Konzentration spielt die Dauer der Einwirkung des Anästhetikums eine entscheidende Rolle.

GREGORY u. Mit. (179) untersuchten die kardiovaskuläre Wirkung von 3 und 6% alveolärer Diäthyläther-Konzentration an 9 gesunden Freiwilligen während der 1. und 5. Stunde der Narkose. Während der 1. Stunde blieb das Herzminutenvolumen unverändert; die Pulsfrequenz nahm im Gegensatz zu oben wiedergegebenen Ergebnissen zu, das Herzschlagvolumen sank sogar, was auf eine negativ inotrope Wirkung des Diäthyläthers hindeutet. Während der 5. Stunde der Narkose nahm das Herzminutenvolumen bei 3 und 6% Äther zu, die Herzfrequenz stieg weiter an und das Schlagvolumen hatte den Ausgangswert im Wachzustand wieder erreicht. Der totale periphere Widerstand war anfangs unverändert, fiel aber mit der Dauer der Narkose. Der rechte Vorhofdruck nahm in der 1. Stunde leicht zu, fiel aber in der 5. Stunde sowohl bei 3 als auch bei 6% Äther ab. Der mittlere arterielle Druck, der Gefäßwiderstand am Unterarm und die Muskeldurchblutung wichen bei beiden Konzentrationen nur wenig von den Ausgangswerten ab. Nach 5 Stunden wurden sie dennoch vermindert gefunden.

Das Herzminutenvolumen scheint nach der soeben zitierten Arbeit bei anfangs abgesunkenem Schlagvolumen von der Änderung der Herz-

frequenz bestimmt zu werden. Bei GARDIER (101) ist dazu zu lesen, daß die direkt kardiovaskulär deprimierende Eigenschaft des Diäthyläthers maskiert wird durch entsprechende Veränderungen des sympathischen Nervensystems. Eine erheblich stärkere Wirkung von Äther auf das kardiovaskuläre System nach Entleerung der Noradrenalin-Speicher durch Reserpin (155) spricht für den sonst ausgleichenden Effekt der Katecholamine. SOEHRING u. FRAHM (259) sehen die Tachykardie unter Äther auch zumindest teilweise als Folge einer vermehrten Katecholaminfreisetzung, wodurch auch vorübergehend der arterielle Blutdruck ansteigen kann. In einer herabgesetzten inhibitorischen Vaguswirkung sehen dieselben Autoren einen weiteren Grund für die Pulsfrequenzerhöhung. Der Blutdruck sinkt im Verlauf einer Äther-Narkose ab, je nach Ausmaß der oben schon ange deuteten Vasodilatation, ohne sich jedoch weit vom Normwert zu entfernen.

Es gibt aber auch andere, widersprüchliche Befunde, die erkennen lassen, wie wenig klar heute noch die Wirkungen des Äthers sind. KREBS u. KERSTING (155) verweisen auf Arbeiten, die Verminderungen des Herzminutenvolumens ohne parallele Veränderungen der Herzfrequenz beschreiben. Eine Auswertung der unterschiedlichen Befunde ist zudem erschwert durch den erheblichen qualitativen und quantitativen Einfluß der Prämedikation auf zahlreiche pharmakologische Wirkungen des Äthers.

Myokarddepressionen bzw. Kontraktilitätsabnahme sollen, verglichen mit narkotisch äquivalenter Dosierung, bei Äther von allen Inhalationsnarkotika am geringsten sein (114). Tatsache bleibt aber, daß der negativ inotrope Effekt auch in vivo nachweisbar ist, wobei auch hier eine deutliche Abhängigkeit von der Äther-Konzentration bestehen soll (155). Oben wurde als Zeichen der verringerten Herzkraft bereits das verminderte Schlagvolumen und der Anstieg des rechten Vorhofdruckes erwähnt. Die Erhöhung des enddiastolischen Ventrikeldruckes und des zentralen Venendruckes, sowie die Verminderung des venösen Zustromes (155), sollen die Bestandsaufnahme in dieser Richtung abschließen. Eine Myokardschädigung durch Äther dürfte bei normalem Narkoseablauf unmöglich sein, da sie - nach experimentellen Untersuchungen - erst bei, mit dem Leben nicht zu vereinbarenden Blutkonzentrationen von 550 mg% per se zum Herzstillstand führt (259).

Herzrhythmusstörungen, speziell supraventrikuläre Extrasystolen sind bei Äther-Narkosen beschrieben, bleiben im allgemeinen aber ohne ernstere Folgen für die Herz- und Kreislauffunktion (259). Eine Sensibilisierung des Reizleitungssystems für Adrenalin tritt nicht ein, sodaß BORCHERT u. BECKMANN (29) eine Infiltration des Operationsgebietes mit adrenalinhaltigen Lösungen während der Narkose vertretbar erachten.

Unter Äther-Narkose wird der O_2 -Verbrauch des schlagenden Herzens gesteigert (260). Bei Versuchen mit Äther an Hunden konnte eine Zunahme des O_2 -Verbrauches des Herzens von normal 6 auf 12 ml/100g/min gemessen werden. Die Erhöhung des O_2 -Verbrauches erklärt man sich durch gesteigerte Kontraktilität infolge Ätherbedingter Erhöhung des Katecholaminspiegels im Myokard. Obwohl Äther am isolierten Papillarmuskel eine relativ geringe Kontraktilitätsdepression hervorruft, ist er wegen seines hohen O_2 -Verbrauches für ein geschädigtes Herz nicht geeignet (33, 260).

SOEHRING u. FRAHM (259) beschreiben die Koronardurchblutung bei Äther-Konzentrationen bis zum chirurgischen Narkosestadium als gesteigert. WOLF u. Mit. (298) untersuchten die Wirkung von Äther im Bereich von 6 - 10% auf die Koronardurchblutung bei Hunden. Sie stellten eine Konstriktion der Koronargefäße fest, deren Ursachen sie in einer - im Gegensatz zur sonstigen Auffassung stehenden - Abnahme des myokardischen O_2 -Verbrauches und der Reduzierung der kardialen Leistung sahen.

Die physiologische kardiovaskuläre Reaktionsfähigkeit auf eine CO_2 -Stimulation wird durch Äther - wie durch andere Inhalationsnarkotika - unterdrückt (9).

4. Wirkung auf Respirationstrakt und Atmung

Die Wirkung von Diäthyläther auf das Atemzentrum ist bis Stadium III/2 nach GUEDEL (entsprechend einer Blutkonzentration von 100-140 mg%) relativ gering. Durch die Schleimhautreizung kann es während der Anflutungsphase höchstens auf reflektorischem Wege - wahrscheinlich über die Chemorezeptoren im Bronchialbereich - zu kurzfristiger Tachypnoe oder flüchtigem Atemstillstand kommen (259). Da, neben einer heftigen Speichelsekretion (129), bei Konzentrationen über 4 Vol-%, die Irritation der Schleimhaut im gesamten

Bronchialbereich zu vermehrter Sekretion führt, die außer der Aufnahme des Narkotikums auch den O_2/CO_2 -Austausch behindert, ist eine Prämedikation mit Atropin unerlässlich (259). Mit zunehmender Tiefe der Narkose kommt es auch bei Diäthyläther zu einer zentralen Depression, die vom Großhirn zur Medulla fortschreitet, schließlich das Atemzentrum erreicht und hier die ventilatorische Reaktion gegen CO_2 -Anreicherung herabsetzt (259, 158). Der mittlere Pa_{CO_2} -Wert selbst ändert sich auch bei relativ tiefer Äther-Narkose (2,9 MAC) kaum gegenüber dem Wert im Wachzustand oder liegt sogar noch etwas darunter. Bei anderen Inhalationsanästhetika stieg unter gleichen Bedingungen der mittlere Pa_{CO_2} schnell und deutlich an, woraus man schloß, daß Diäthyläther die geringste Atemdepression hervorruft (158). Dafür spricht auch die unter Äther niedriger liegende apnoische Schwelle zum Beispiel gegenüber Halothan oder Forane. Entscheidend dafür ist der schon unter Spontanatmung niedrigere Pa_{CO_2} bei Äther. Während der Äther-Narkose ändert sich die apnoische Schwelle nicht signifikant in dem Maße, wie die Konzentration in der Ausatemungsluft von zum Beispiel 3% auf 6% ansteigt (125).

Einzig unter 5 Inhalationsanästhetika bleibt bei Äther der Pa_{CO_2} bis zu Konzentrationen von 2,9 mal der MAC unverändert gegenüber dem Ausgangswert (158). LARSON und Mit. (158) halten, auf Grund ihrer Ergebnisse über den Einfluß der Äther-Narkose auf die Ventilation, eine assistierte oder kontrollierte Atmung zur Aufrechterhaltung eines normalen Pa_{CO_2} für unnötig. Die kurareähnliche Wirkung auf die neuromuskuläre Reizübertragung ermöglicht zudem auch bei Spontanatmung eine Herabsetzung der Muskelspannung ohne eine gleichzeitige nennenswerte Atemdepression (29).

Wie bei allen anderen Inhalationsanästhetika sinkt auch unter Äther bei steigender MAC das Atemvolumen ab. Daraus ergibt sich ein brauchbares klinisches Zeichen für die Narkosetiefe. Nur unter Diäthyläther gleicht die Zunahme der Atemfrequenz die Abnahme des Atemvolumens aus und kann so die alveoläre Ventilation und damit den Pa_{CO_2} innerhalb des Normbereiches halten (158). Der genaue Mechanismus, durch den Diäthyläther den Pa_{CO_2} konstant hält, ist noch unbekannt. MUALLEM u. Mit. (194) zeigten 1969 in Hundeversuchen, daß der stimulierende Effekt von Diäthyläther höchstwahrscheinlich seinen Ursprung in Veränderungen des zentralnervösen Systems hat.

Die Meinungen über die Totraumbeeinflussung durch Diäthyläther gehen etwas auseinander. MUNSON (195) schließt aus einer Erhöhung der Ventilationsrate gegenüber dem Wert im Wachzustand bei unverändertem P_{aCO_2} auf ein unverhältnismäßiges Ansteigen der Totraumventilation. MARSHALL und GRANGE (139) fanden dagegen keine Veränderung der Totraumventilation und LARSON u. Mit. (158) sehen sogar die Möglichkeit einer Reduktion der Totraumventilation durch eine Verringerung des Luftwegvolumens infolge Bronchokonstriktion und Verbesserung der Verteilung des Blutstromes in den Lungenkapillaren. Während HORATZ und SCHUHMAN (129) der soeben erwähnten Bronchokonstriktion zustimmen, indem sie von möglichen Spasmen Tracheobronchialbereich unter Äther-Einfluß sprechen, erwarten BORCHERT und BECKMANN (29) durch die Stimulation des Sympathikus und Depression des Vagus eine Bronchodilatation, die auch den vorgeschädigten Respirationstrakt nicht zur Kontraindikation einer Äther-Narkose machen würde.

5. Wirkung auf Leber

Die Stoffwechselleistung der Leber ist mitunter zu Beginn der Äther-Narkose etwas erhöht, was in einer Hyperglykämie durch Glykogenfreisetzung aus der Leber deutlich wird. Man sieht die Ursache dafür in einer durch die Katecholaminfreisetzung bedingten Erregung adrenerger Strukturen (259). Nach Langzeitrarkosen mit Äther - selbst nach einer 18-stündigen 4%-igen Äther-Narkose, die einer 4-stündigen folgte - blieben die Leberenzyme weiter noch unterhalb der oberen Grenze der Norm (53). Spezialuntersuchungen konnten allerdings auch Äther-Wirkung an der Leber nachweisen. NAHRWOLD und COHEN (205) beschreiben eine reversible Hemmung der Glutamatoxidation im Narkosestadium 3 in den Mitochondrien der Rattenleber, ROSENMAN u. Mit. (228) gelang es, im Urin eines Teiles (3 von 7) ihrer Versuchsratten, leberspezifische Antigene nach Äther-Narkosen nachzuweisen. Der Nachweis organspezifischer Gewebsbestandteile im Urin gilt als beweisend für einen parenchymatösen Schaden.

6. Wirkung auf Niere

Wie unter 5. für die Leber beschrieben, gelang es nach Äther-Narkosen auch nierenspezifische Antigene mit der Immuninfusionstechnik nachzuweisen. Irgendwie, und sei es nur im geringsten Ausmaß und voll reversibel wird demnach die Niere durch Äther geschädigt (228). Die glomeruläre Filtrationsrate wurde unter Äther-Narkose um 45% und die PAH-Clearance um 52% gegenüber dem präoperativen Kontrollwert gesenkt gemessen. Bis auf einen Patienten zeigten nach Narkoseende alle

die Tendenz rasch den Kontrollwert wieder zu erreichen (116). Einen Grund für die herabgesetzte Nierensekretion sieht man zum Teil in der vermehrten Wasserabgabe durch die Haut im Rahmen der allgemeinen Sekretionssteigerung (259). Da ein geringer Prozentsatz Äther mit dem Harn ausgeschieden wird, können durch vorübergehende Reizung der abführenden Harnwege in den ersten 2-3 Tagen nach einer Äther-Narkose Erythrozyten und Eiweiß im Harn gefunden werden.

7. Wirkung auf Gastrointestinaltrakt

Als einer der großen Nachteile der Äther-Narkose galt zu Zeiten der Tropfnarkose die Neigung zu postoperativem Erbrechen. In der Literatur wird vor allem die Irritation der Magenschleimhaut durch das Verschlucken von ätherhaltigem Speichel verantwortlich gemacht. Bei den modernen Intubationsnarkosen kommt das Äther-Luft-Gemisch mit dem Rachen gar nicht in Berührung, so daß dieser Mechanismus nicht mehr wirksam werden kann. Als weitere Ursache für das postoperative Erbrechen wird eine mögliche intraoperative Hypoxie diskutiert. Ihr Auftreten ist bei einer Intubationsnarkose mit Beatmung weniger wahrscheinlich, als bei Äthertropfnarkose. Die außerdem teilweise vermutete zentrale Auslösung des Erbrechens ist von der verabreichten Äthergesamtmenge, die durch die Verdampfung gesenkt werden konnte, abhängig.

8. Wirkung auf verschiedene Substrate im Blut

Wie oben schon wiederholt angedeutet, kommt es unter Äther-Einfluß zu einer Überproduktion von Katecholaminen (134). In Versuchen an Ratten und Meerschweinchen wurde während Äther-Narkosen die deutlichsten Veränderungen der Katecholamin-Konzentration in Herz und Nebenniere gefunden (108). Die Katecholamin-Konzentration im Herzen wurde dabei umso höher gefunden, je stärker der KA-Gehalt der Nebenniere vermindert wurde. Die Ergebnisse bei Äther-Narkose deuten darauf hin, daß es unter Äther zu einer Freisetzung von Katecholaminen aus der Nebenniere in das Blut kommt, aus dem sie dann in die Speicher des Herzens aufgenommen werden.

Diätyläther führt zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels (134, 29). Gleichzeitig bewirkt Äther eine signifikante Abnahme der Glucose-Aufnahme durch den isolierten Skelettmuskel. Eine durch Insulin induzierte Zunahme der Glucose-Aufnahme wurde durch Äther aber

nicht blockiert. Die Laktat-Bildung im isolierten Skelettmuskel wurde durch Äther deutlich gesteigert, ein Effekt, der nach Zugabe von Insulin noch verdoppelt wurde (34).

Der Plasmaspiegel von freien Fettsäuren wird bei Äther-Narkosen nicht wesentlich beeinträchtigt (59).

Wie durch andere Inhalationsanästhetika kann auch durch Diäthyläther eine Thrombozythenaggregation verhindert werden. Der dafür nötige Äther-Partialdruck liegt bei 36 mmHg (279).

9. Wirkung auf Säure-Basen-Haushalt und auf die Hämoglobin-Dissoziationskurve

Äther beeinflusst das Säure-Basen-Gleichgewicht im Sinne einer metabolischen Azidose (29) und kann nach HORATZ und SCHUHMAN (129) wichtige metabolische Funktionen stören. Unter Diäthyläther kommt es im Gegensatz zu anderen Narkotika nur zu einer geringfügigen Verschiebung von weniger als 1 mmHg in der Hämoglobin-Dissoziationskurve (254).

8. LACHGAS

I. Geschichtlicher Überblick

J. PRIESTLY gelang 1772 in England die erste Darstellung des Distickstoffmonoxids (291). 1799 allerdings erfolgte erst die Entdeckung der narkotischen Wirksamkeit in Tierversuchen durch H. DAVY, ebenfalls in England. Es vergingen noch einmal 45 Jahre bis H. WELLS 1844 in den USA das N_2O erstmals an Menschen zu Zahnextraktionen anwendete. Der unglückliche Verlauf einer Demonstration führte zu einer jahrzehntelangen Diskriminierung der Substanz und zum Selbstmord WELLS. Lachgas gewann erst wieder an Bedeutung durch die von MINNITT eingeführte Anwendung zur zentralen Analgesie in der Geburtshilfe. Den endgültigen Durchbruch zum allgemeinen, breiten Gebrauch bedeutete die Möglichkeit der Applikation mit Narkoseapparaten (259). Heute wird N_2O mit den meisten Inhalationsanästhetika kombiniert und in großem Umfang eingesetzt.

II. Chemische und physikalische Eigenschaften

Distickstoffmonoxid, oder wie es international heißt, Nitrous oxide, ist unter normalen Bedingungen ein Gas von nicht unangenehmen Geruch. Der Siedepunkt von N_2O liegt bei $88,5^\circ C$, der Gefrierpunkt bei $-90,8^\circ C$ (241). Unter einem Druck von 50 Atmosphären verflüssigt sich das Gas; in dieser Form kommt die Substanz in Spezialflaschen in den Handel. Beim Überschreiten der kritischen Temperatur von $36,5^\circ$ steigt der Druck schnell auf 170 Atm. (134). N_2O ist nicht brennbar, unterstützt aber, wie Sauerstoff, Verbrennungsprozesse. Mischungen von Lachgas mit zum Beispiel Diäthyl- oder Divinyläther sind daher in niedriger Konzentration explosibel (259). Lachgas hat bei $37^\circ C$ und 760 mmHg einen hohen Partialdruck von 550. Das dadurch beanspruchte große Volumen erfordert eine gleichzeitige Verabreichung von reinem O_2 (134). N_2O ist eine reaktionsträge Verbindung mit geringer Löslichkeit in Wasser (0,435) und Blut (0,474). Die bei Narkosen im Gehirn gefundenen Werte liegen um ungefähr das Dreifache höher, als die gleichzeitig im Blut nachgewiesenen Konzentrationen (259).

Der von EPSTEIN u. Mit. (87) geprägte Begriff "second-gas-effect" steht für eine interessante Wirkung des Lachgases. Die Autoren hatten beobachtet, daß bei konstanter Einatemkonzentration von Halothan ("second gas") die Zunahme der alveolären Halothan-Konzentration durch gleichzeitige Anwendung von Lachgas ("first gas") beschleunigt wurde.

Sie schrieben dieses Phänomen einem durch die Absorption des Lachgases in den Lungen erhöhten Einatemungs-Flow zu, der groß genug war, um die alveoläre Halothan-Konzentration zu steigern. STÖLTING (267) beschreibt den gleichen Effekt, der sich nur in dem Fall, statt in der Lunge, schon in einem speziellen Verdampfer (Fluotec Mark 2) abspielt. Nach Ersatz von 60% des bis dahin aus reinem Sauerstoff bestehenden Trägergases durch N_2O , wurde der Halothan-Output des Verdampfers erhöht. Die Zunahme der Halothan-Konzentration trat auf trotz unveränderten Gesamtflows! N_2O erhöhte die Dichte des Trägergases, vergrößerte damit den Flow durch den Verdampfer, worauf ein Anstieg des Halothan-Outputs resultierte.

III. Pharmakologische Eigenschaften

1. Narkotische Wirksamkeit

Die narkotische Wirksamkeit von Lachgas ist relativ gering. Selbst mit Konzentrationen von 80 Vol-% im Inhalationsgemisch, was nach etwa 15 Minuten zu einem Verteilungsgleichgewicht mit Blutkonzentrationen von ungefähr 70 mg% führt, kann noch keine tiefe Narkose erreicht werden (259). Unter Zufuhr von ausreichend Sauerstoff läßt sich mit Lachgas bestenfalls ein Narkosestadium III/1 erreichen (133). Die analgetische Wirkung ist jedoch sehr gut und unter gleichzeitig beginnendem Bewußtseinsverlust bereits bei 35-40 Vol-% im Inhalationsgemisch voll ausgeprägt. In dieser Darreichungsform hat Lachgas in der Geburtshilfe und Zahnheilkunde seinen Platz gefunden. Seine hauptsächlichste Anwendung findet Lachgas allerdings als Co- oder Zusatz-Agens in der Allgemeinanästhesie. Es potenziert die Wirkung von Barbituraten in Tierversuchen und erhöht die Tiefe der Narkose in Kombination mit anderen Substanzen beim Menschen. Während Lachgas selbst eine extrapolierte MAC von 10% hat, vermag es als "Hilfsanästhetikum" die MAC anderer Inhalationsanästhetika wirksam zu senken. 60% eingeatmetes Lachgas setzte die MAC von Methoxyfluran von 0,16% auf 0,070% herab, was einer Reduktion der erforderlichen Methoxyfluran-Anästhesie um 56% entspricht (267). Die MAC von Halothan wird durch eine N_2O -Zugabe von 0,74% auf 0,29% also um 61% gedrückt (236) und die MAC von Fluroxene sinkt durch den N_2O -Additionseffekt von 3,4 auf 0,8%, also um 76% (199).

2. Resorption und Elimination

Da Lachgas nur eine geringe Löslichkeit in Wasser und Blut hat, diffundiert es nur sehr langsam durch die Alveolar- und Kapillarmembran, wodurch in der Zeiteinheit eine nur sehr kleine Menge aus den Alveolen ins Blut gelangt. Die alveoläre Gasspannung steigt deshalb schnell und hoch an. Der Gesamtkörper hat durch die geringe Löslichkeit nur eine geringe Pufferwirkung, so daß sich auch im Blut schnell eine hohe Gasspannung bildet (133). Da N_2O demzufolge kaum eine Bindung im Organismus eingeht, wird der größte Teil des aufgenommenen Lachgases schon in wenigen Minuten ausgeatmet. Bis zur vollständigen Elimination dauert es dennoch Stunden (133). Die schnelle und starke Diffusion des N_2O aus dem Blut in die Lungenalveolen bei den ersten Atemzügen am Ende der Narkose kann zu Komplikationen führen. Das Ausatemungsvolumen wird meßbar größer als das eingeatmete. Bei Luftatmung sinkt deshalb die alveoläre O_2 -Spannung unter die Norm, wodurch eine Hypoxämie droht. Dieses Phänomen ist von FINK als Diffusions-Anoxie bezeichnet worden. Man begegnet dieser Gefahr durch die kurzfristige Gabe einer höheren Sauerstoffkonzentration am Ende einer Lachgas-Narkose (133).

3. Metabolismus und Biotransformation

Gerade über das Verhalten im menschlichen Körper des am meisten verbreiteten Anästhetikums, des Lachgases, ist nichts bekannt. Das Problem der N_2O -Forschung ist die Tatsache, daß die erwarteten Produkte des Metabolismus Nitrate und Nitrite sind, und daß die in einem an Stickstoff-Verbindungen reichen System schwer aufzuspüren sind. Erschwerend kommt hinzu, daß N_2O nicht mit radioaktiven Isotopen markiert werden kann, wie das bei anderen Anästhetika mit großem Erfolg praktiziert wird. Biochemisch inaktiv ist Distickstoffmonoxid jedenfalls nicht, da einiges über seine Reaktivität im retikuloendothelialen System bekannt ist. Eine Biosynthese von N_2O findet sich in Mikroorganismen (284).

4. Toxizität

Unter ausreichender Sauerstoffzufuhr (80 Vol-% N_2O und 20 Vol-% O_2) kann Lachgas als atoxisches Narkotikum angesehen werden (259).

GREEN^r und EASTWOOD (151) sind nach Versuchen an weißen Ratten allerdings anderer Ansicht. Länger dauernde Lachgas-Verabreichung ist nach ihren Beobachtungen auch unter normaler Sauerstoff-Spannung toxisch für das Knochenmark und bedingt eine Abnahme der peripheren weißen Blutzellen.

JOHNSON und Mit. (143) sahen unter 80 Vol-% Lachgas und 20 Vol-% O₂ bei Ratten eine Depression auch der Erythropoese. Verteilungsuntersuchungen mit ⁵⁹Fe und ¹⁴C-Thymidin weisen daraufhin, daß die hämatologische Depression an den hämatopoetischen Stammzellen oder an anderen, in frühem Entwicklungsstand befindlichen Zellen erfolgt. Die einzige reife Zellform des Knochenmarks, die histologisch unberührt erscheint, ist der Megakaryozyt.

ROTH (186) engt die kritische Dauer der Lachgasanwendung auf den Zeitraum zwischen 72 und 120 Stunden ein. Bei einer Gesamtanwendungszeit von 124 Stunden im Verlauf von 9 Tagen konnte ROTH eine Granulozytopenie sehen. Nach allen bisher beschriebenen Fällen kommt es nach Absetzen des Lachgases innerhalb 2-3 Tagen zu einem Wiederanstieg der Leukozyten und Trombozyten. Es handelt sich also offenbar nicht um einen nachhaltigen allergisch-toxischen Schaden des Knochenmarks. Es wurde die Vermutung geäußert, Lachgas greife irgendwo in den Enzymstoffwechsel ein, sodaß mit dem Wegfall der Noxe die normale Produktion bald wieder in Gang kommt.

Erwähnenswert in diesem Zusammenhang sind die Versuche von LASSEN und EASTWOOD bei Leukämie-Patienten, die Nebenwirkung des Lachgases (oder seiner Verunreinigung?) auf das Knochenmark therapeutisch auszunutzen. Es konnten auch sofortige, aber immer nur sehr kurzdauernde Remissionen erzielt werden.

IV. Wirkung auf die verschiedenen Organsysteme

1. Allgemeine klinische Beobachtungen

Lachgas ist ein Inhalationsanästhetikum ohne Reizwirkung auf die Schleimhäute der Luftwege und kann daher in hoher Konzentration eingeatmet werden. Es ist leicht steuerbar, da es schnell an- und abflutet (134). Die Körpertemperatur steigt in Gegenwart von Lachgas geringfügig an (10). Sensorische Leistungen des Organismus, wie Hören und Sehen, werden durch Lachgas negativ verändert, noch bevor die Analgesie wirksam wird (275). Außerordentlich lebendige und phantasie-

volle Träume während der Lachgasanalgésie haben häufig zu Beschuldigungen geführt, die Anästhesisten zum Teil schwer belastet haben. Es wird daher bei Lachgasanwendung - auch bei kurzfristiger Analgésie - immer die Anwesenheit einer dritten Person gefordert (259).

2. Wirkung auf Vegetativum, zentrales und peripheres Nervensystem

Unter atmosphärischem Druck schwächt Lachgas die Reaktionen gesunder Patienten auf chirurgische Reize nicht. Nur unter Anwendung von Überdruck oder in Kombination mit anderen Drogen kann dies erreicht werden.

Lachgas selbst liefert charakteristische dosisabhängige Sequenzänderungen im EEG (52). Bei 30% N_2O konnten allerdings HENRIE u. Mit. (100) keine EEG-Veränderungen feststellen, es wurde lediglich eine Beeinträchtigung des Wort- und Bildgedächtnisses deutlich.

CLARK und ROSNER (52) sahen bereits bei 25% N_2O erste drogenbedingte EEG-Veränderungen in Form eines progressiven Verlustes an Alpha-Rhythmus. Das vollkommene Verschwinden der Alpha-Wellen signalisiert das Erreichen der CJNC, die über 50% hinaus geht. Sobald die Alpha-Wellen geringer werden, treten kurze Episoden schneller Aktivität im EEG auf, besonders frontal und zentral. Bei 75% Lachgas zeigen sich schnelle Wellen, eingebettet in 4-8 Hz-Aktivitäten. Die EEG-Veränderungen markieren die Grenze der bei 1 Atmosphäre allein durch Lachgas erreichbaren Wirkung. Bei Überdruck-Anwendung kann es zu weiteren Verlangsamungen im EEG kommen. Ähnlich langsame Sequenzen werden unter atmosphärischen Bedingungen bei hoher N_2O -Konzentration und gleichzeitiger Hyperventilation beobachtet, wohl als Folge der Hypokarbie.

Lachgas ist das einzige Inhalationsanästhetikum, das dem Bedarf des Gehirns an O_2 während der Narkose steigert, anstatt ihn herabzusetzen (274).

N_2O in einer Konzentration von 70% führte nur in einem von 3 Fällen zu einem leichten Abfall des CBF. Wegen des geringen zerebrovaskulären Effektes halten SMITH und WOLLMAN (252) N_2O für ein brauchbares "background" Anästhetikum bei Untersuchungen, die die zerebrale Zirkulation einschließen. Bei 70% N_2O ist die Antwort des CBF auf eine Hyperkarbie

nahezu gleich der Reaktion im Wachzustand (252).

Unter Lachgas weiterwerdende Pupillen, eine Temperaturzunahme im Ösophagus und ein Ansteigen des Noradrenalinpiegels im Blut werden von SMITH u. Mit. (278) einschließlich der Stimulation peripherer Gefäße als lachgasinduzierte sympathische Aktivitäten interpretiert.

3. Wirkung auf Herz und Kreislauf

Für SOEHRING und FRAHM (259) waren unter Lachgas keine charakteristischen Herzkreislaufveränderungen - abgesehen von gelegentlichen supraventrikulären Extrasystolen - feststellbar. LOH u. Mit. (168) sahen bei Hunden nur minimale kardiovaskuläre Veränderungen unter Lachgas. Keine Änderungen gemessen wurden bei der arterio-venösen O_2 -Differenz und beim arteriellen Blutdruck. Das Verhältnis des gesamt-venösen Anteils am Herzminutenvolumen blieb gleich.

Fast alle Arbeiten beurteilen lediglich den Einfluß von Lachgas als Kombinationsanästhetikum. CRAYTHORNE und DARBY (236) gaben 50 oder 70% Lachgas zu einer steady-state Halothan-Narkose bei 12 Hunden. Weder die Herzfrequenz, noch der arterielle oder zentralvenöse Druck, noch das Herzminutenvolumen zeigten eine Änderung. Eine sympathische Blockade durch 20 ml 0,5%-ige Lidocain in den Epiduralraum beeinträchtigte das Ergebnis nicht. Bei 6 von 13 Tieren, die 75% N_2O erhielten und bei 3 von 9 Tieren, die 50% N_2O einatmeten, bemerkten die Autoren eine überschießende sympathische Reaktion kurz nach Beginn der Lachgas-Verabreichung. Diese "Ausbrüche" waren gekennzeichnet durch einen Anstieg des arteriellen Druckes und der Herzfrequenz. Die Dauer war kaum länger als 20 Sekunden.

SMITH und CORBASCIO (256) untersuchten die Lachgas-Wirkung ebenfalls an Hunden. Die Narkose der Tiere wurde mit Thiopental eingeleitet. Man beatmete dann in zwei Gruppen, einmal nur mit Sauerstoff und zum anderen mit Halothan-Sauerstoff plus Succinylcholin. Lachgas in Konzentrationen zwischen 20 und 80% in reinem Sauerstoff bewirkte keine signifikante Änderungen des HMV, des Herzschlagvolumens, der Herzfrequenz, des Druckes im rechten und linken Ventrikel, der Minutenarbeit des linken Ventrikels oder des mittleren Aortendruckes, der allerdings bei höheren Konzentrationen um 10% anstieg. Statistisch signifikant dagegen war die 16%-ige Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes. In der mit Halothan-Sauerstoff unterhaltenen Gruppe konnte Lachgas

die, durch Halothan alleine bedingte Depression der meisten Meßwerte nicht mildern. Lediglich die Abnahme des mittleren Aortendruckes wurde durch N_2O vermindert, wenn auch nicht signifikant. Die Verminderung des totalen peripheren Widerstandes unter Halothan-Sauerstoff wurde durch Lachgas aufgehoben.

LINDSORE u. Mit. (251) verglich die Wirkung von Halothan 1% in Stickstoff-Sauerstoff und Halothan-Lachgas-Sauerstoff durch alternierende Anwendung bei 8 Hunden. Die Anwesenheit von Lachgas änderte das HMV nicht signifikant (+ 3,3%), wohl aber das Herzschlagvolumen (- 11,2%), die Herzfrequenz (+ 14,2%), die Schlagarbeit des linken Ventrikels (- 5,9%), den Druck des linken Ventrikels (4,6%), den totalen peripheren Widerstand (+ 5,3%) und den arteriellen Druck (+ 8,8%).

Bei 8 gesunden, nicht prämedizierten Versuchspersonen stellte COOPERMAN u. Mit. (252) keine signifikante Veränderung des HMV, der Herzfrequenz und des totalen peripheren Widerstandes während einer 45-minütigen N_2O -Sauerstoff-o-Tubocurarin Anästhesie fest. 5 gesunde, nicht prämedizierte von WINT u. Mit. mit Thiopental- N_2O -o-Tubocurarin anästhesierte Versuchspersonen reagierten hingegen mit einem Abfall des HMV von 5,4 auf 4,8 l/Min. und das Schlagvolumen von 66 auf 52 ml. Der arterielle Druck sank geringfügig, während der gesamte systemische Widerstand ebenso wenig signifikant anstieg (251).

GRUBBIN u. Mit. (253) verglichen die Wirkung von Halothan mit O_2 und mit 70% N_2O/O_2 auf den Kreislauf bei 10 jungen männlichen Versuchspersonen. Bei 0,8% endexpiratorischer Halothan-Konzentration führte die 70%-ige N_2O -Zugabe zu einer Kreislaufstimulation, bei 1,5% Halothan dagegen zu einer Kreislaufdepression. Die Reaktionsfähigkeit des Kreislaufes auf eine Erhöhung des P_{aCO_2} wurde unter Lachgas bei beiden Halothan-Konzentrationen deprimiert.²

Der Effekt von N_2O bei niedrigeren Halothan-Konzentrationen scheint mit einer Stimulation des sympathischen Nervensystems verknüpft zu sein. Die Kombination von N_2O mit höheren Konzentrationen von Halothan und CO_2 können dagegen eine Kreislaufdepression noch verstärken. Bei konstanten Konzentration (MAC) wirkten 0,5% Halothan plus 70% N_2O weniger negativ auf den Kreislauf als 0,5% Halothan-Sauerstoff.

Die Antwort auf die Beimischung von Lachgas oder Luft-Sauerstoff zu einer im Gleichgewichtszustand befindlichen Halothan-Sauerstoff-Narkose wurde von TY SMITH u.Mit.(254) an jungen, gesunden Personen untersucht. Änderungen der O_2 -Konzentration nach Zugabe von Luft-sauerstoff beeinträchtigte nur die Pulsfrequenz, die, wie in einem früheren Versuch bei Stickstoffzugabe leicht zunahm. Die Beimischung von Lachgas hatte weiterreichende Einflüsse. Der mittlere arterielle Druck, der Druck im rechten Vorhof, der systemische Gefäßwiderstand sowie das zentrale Blutvolumen stiegen an. Die Durchblutung im Unterarm und die Dehnbarkeit des venösen Systems nahmen dagegen ab. Die lachgasinduzierte Zunahme des arteriellen Druckes wurde durch Hexamethonium noch beträchtlich verstärkt. Ein Dominieren des Sympathikus - über den Parasympathikustonus, resultierend aus der Anwendung von Hexamethonium, würde dieses Ergebnis erklären.

Die meisten Unterschiede zwischen Lachgas -und Nicht-Lachgas-Gruppen wurden bei größerer Halothan-Narkosetiefe oder nach längerer Narkosedauer (ungefähr 5 Stunden) aufgehoben (10)

Durch häufige wechselweise Zugabe von Lachgas bzw. Stickstoff zu einer Halothan-Narkose bei 8 Hunden, konnten die Veränderungen durch beide Stoffe verglichen werden. Der linksventrikuläre enddiastolische Druck nahm bei Lachgas im Vergleich zu Stickstoff um 2,6 mmHg zu, der rechte Vorhofdruck um 0,9 mmHg und dP/dt sank um 9,7%. Diese alle als signifikant bezeichneten Veränderungen spiegeln eine Abnahme der myokardialen Funktion wieder (251). SMITH u.Mit.(253) gingen der Frage der myokardialen Beeinträchtigung durch Lachgas mit dem ultra-langsamem Frequenz-Beschleunigungs-Ballistokardiographen (Big) einem exzellenten Indikator der myokardialen Kontraktilität, beim Menschen nach. Die Zugabe von 70% N_2O zu Halothan-Sauerstoff ergaben keine Veränderung. Nach der Gabe von Hexamethonium stieg auf Lachgas hin der Big-Wert allerdings um 34,7%

4. Wirkung auf Respirationstrakt und Atmung

Lachgas hat - wie oben bereits erwähnt - keine Reizwirkung auf die Schleimhäute des Respirationstraktes.

Wegen der relativ schwachen anästhetischen Potenz des Lachgases wurden Beeinträchtigungen der Ventilation durch dieses Agens gewöhnlich nur in Kombination mit anderen Anästhetika gemacht; oft waren diese anderen Stoffe aber Atemdepressiva. Unter diesen Umständen konnte gezeigt werden, daß N_2O entweder einen mild stimulierenden (139) oder

einen ventilationssparenden Effekt (130) hat. HORNBEIN u. Mit. (130) zeigten auch, daß bei ungefähr äquivalenter Narkosetiefe (MAC) die Kombination von 0,3% Halothan und 70% Lachgas sowohl die basale alveoläre Ventilation als auch die Antwort auf CO_2 -Veränderungen weniger deprimierte als 0,8% Halothan ohne Lachgas. Bei tieferer Anästhesie erhöhte Lachgas bei 0,8 und bei 1,5% Halothan den arteriellen P_{CO_2} nur geringfügig, hatte aber nur geringe Wirkung auf die Reaktionsfähigkeit gegenüber CO_2 . Die Zunahme der alveolären CO_2 ("second-gas")-Spannung, die mit dem Beginn der Lachgas ("first-gas")-Anwendung korreliert, ist das Ergebnis eines Konzentrationseffektes infolge einer schnellen Lachgas-Absorption. Je höher dabei die Konzentration von Lachgas und je flacher die Atmung, umso größer wird die Zunahme des Pa_{CO_2} . In Zahlen sieht das so aus, daß bei einem auf 40 mmHg eingestellten Pa_{CO_2} die Anwendung von 80% Lachgas eine Zunahme des Pa_{CO_2} von $2,63 \pm 0,29$ mmHg zur Folge hat (151).

Eine signifikante Abnahme des anatomischen Totraumes, aber sonst keine signifikanten Änderungen der respiratorischen Parameter erkannten LOH u. Mit. (168).

Das Phänomen der Diffusionsanoxie, das bei Beendigung einer N_2O -Anästhesie mit den ersten Raumlufat-Atemzügen auftritt, ist zu beachten (139). Die resultierende Hypoxämie steht im Zusammenhang mit der unterschiedlichen Löslichkeit von Lachgas und Stickstoff. N_2O ist im Blut 34 mal löslicher als Stickstoff. Daraus folgt eine größere Exkretion von N_2O in die Alveolen als Stickstoff von den Alveolen ins Blut aufgenommen werden kann. Die Verdünnung des alveolären O_2 und CO_2 durch das ausgeschiedene Lachgas reduziert so die arterielle O_2 -Sättigung.

5. Wirkung auf Leber

Die Leber, sonst häufig im Brennpunkt der Wirkungen von Anästhetika wird durch N_2O nicht beeinflusst.

6. Wirkung auf Niere

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß von Halothan-Sauerstoff und Halothan-Lachgas-Sauerstoff auf die Nierenfunktion stellten MILLER u. Mit. (186) an. Eine Gruppe erhielt bei einer konstanten Halothan-Konzentration von 2 Vol-% 4 l Sauerstoff/Min., die anderen 1 l Sauer-

stoff und 3 l Lachgas/Min. Die glomeruläre Filtrationsrate fiel bei der Halothan-O₂-Gruppe auf 78%, bei Halothan-Lachgas auf 69% des präoperativen Wertes. Die PAH-Clearance fiel dagegen unter Halothan-Sauerstoff auf 81%, wogegen Halothan mit Lachgas weniger deprimierte und nur einen Abfall auf 92% zu verzeichnen hatte. Groß war der Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Urinausscheidung, die bei Halothan-O₂ auf 81% fiel, sich bei Halothan-Lachgas-O₂ aber um nahezu die Hälfte verminderte.

MAZZE und BUNKER (176) vermuten eine direkte Wirkung von Anästhetika auf die renale Tubulusfunktion.

Die Autoren konnten unter Lachgas eine Zunahme des Natrium-Transportes in der isolierten Krötenblase nachweisen, während Halothan entgegengesetzt wirksam ist.

7. Wirkung auf Gastrointestinaltrakt

Der Digestionstrakt scheint von Einflüssen jeglicherart durch Lachgas verschont zu bleiben.

8. Wirkung auf verschiedene Substrate im Blut

Von einem statistisch signifikanten Anstieg der Plasma-Noradrenalin-Konzentration von 0,86 auf 1,19 µg/l. 15 Minuten, nachdem Lachgas einer Halothan-Sauerstoff-Narkose zugegeben wurde, berichten SMITH u. Mit. (251). Veränderungen des Adrenalinpiegels konnten nicht gefunden werden. Wurde statt N₂O nur Luft dem Narkosegemisch beigegeben änderte sich der Plasmakatecholaminpiegel nicht. Auch HORNBEIN u. Mit. (130) fanden bei Halothan-N₂O-Narkosen eine höhere Plasma-Noradrenalin-Konzentration als bei Halothan-O₂-Narkosen.

Die bei anderen Inhalationsanästhetika schon beschriebene Hemmung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation wird unter Lachgas erst bei dem sehr hohen Druck von 640 mmHg wirksam und zwar in einem Ausmaß von 34% (279).

9. Sonstige Wirkungen

HENRIKSEN und JÜRGENSEN (122) untersuchten die Wirkung der Narkoseeinleitung mit 66% Lachgas auf den intrakraniellen Druck an 12 Patienten mit intrakraniellen Störungen.

Der Druck stieg in allen Fällen - durchschnittlich um 27 mmHg auf ein Niveau, das nach 5 Minuten erreicht war. Der zerebrale Perfusionsdruck sank durchschnittlich von 71 mmHg auf 45 mmHg. Nach Unterbrechung der Lachgaszufuhr ging der intrakranielle Druck rasch auf den Ausgangswert zurück. Man erklärt sich den Druckanstieg über eine zerebrale Vasodilatation, die zu einem Anstieg des intrakraniellen Blutvolumens führt. Durch Hyperventilation könnte der lachgasbedingten intrakraniellen Hypertension wirksam begegnet werden. Als Schlußfolgerung warnen die Autoren vor einer Einleitung von Narkosen mit Lachgas bei Patienten mit pathologischem intrakraniellen Veränderungen.

Bei Neugeborenen wurde unter Lachgas-Anwendung eine verlängerte Blutungs- und Gerinnungszeit beobachtet (93). Die abortive Wirkung von Lachgas, erforscht an 505 Sprague-Dawley-Ratten lag mit 13% im Bereich der Norm (297).

C) HALOTHAN

I. Geschichtlicher Überblick

Eine Arbeitsgruppe um Suckling war in England zu Beginn der 50-iger Jahre auf der Suche nach dem "idealen Inhalationsnarkotikum". Stoffe, von denen man ausging, waren Chloroform, Chloräthyl und Trichloräthylen. Von einer Halogenierung versprach man sich eine Verstärkung der narkotischen Wirksamkeit.

1956 konnte nach umfassender pharmakologischer Prüfung schließlich eine Verbindung für die klinische Erprobung freigegeben werden, die allen bisher verwendeten Inhalationsnarkotika überlegen war. Das 1,1,1-Trifluor-2-Brom-2-Chlor-äther kam unter dem Namen Fluothane in den Handel und wurde unter dem Freinamen Halothan schnell bekannt (153).

Die Anwendung von Halothan wurde sowohl in England wie in anderen Ländern sehr rasch populär. In der Geschichte der modernen Anästhesie bedeutet die Einführung von Halothan und anderer fluorinierter Hydrocarbonate ebenso eine Revolution wie das der Fall war bei den Thiobarbituraten 1930 und bei Succinylcholin in den frühen 50-iger Jahren (207).

Gegenwärtig ist Halothan das meistangewandte und bekannteste Inhalationsanästhetikum.

II. Chemische und physikalische Eigenschaften

Halothan ist eine schwere, farblose, etwas süßlich, aber nicht unangenehm riechende Flüssigkeit. Der Siedepunkt liegt bei $50,2^{\circ}\text{C}$. Das spezifische Gewicht bei 20°C beträgt 1,86. Der Dampfdruck bei 20°C wurde mit 234,3 mmHg gemessen. Es löst sich in Wasser zu 0,344%. Der Blut-Gesamt-Verteilungskoeffizient beträgt 2,4. Halothan ist also quantitativ nur wenig löslich in Blut, so daß es rasch an das Großhirn angeflutet, aber auch schnell wieder eliminiert wird.

Transportiert wird Halothan im Blut zu 70% von Plasma und nur zu 30% von den Blutzellen, bei 38°C und einem Hämatokrit von 50%. Mit Abnahme der Temperatur nimmt die für eine Narkose benötigte Halothan-Konzentration ab, was mit der signifikanten Zunahme der Löslichkeit bei niedrigen Temperaturen erklärt wird. Anders ausgedrückt nimmt der

Partialdruck von Halothan im Blut in dem Maß zu, wie die Temperatur absinkt (302).

Halothan ist empfindlich gegen Licht. Zusatz von 0,01 % Thymol verhindert durch Abblocken der durch Licht freiwerdenden Radikalen das Entstehen von Brom und gasförmigen Säuren. Die Aufbewahrung in braunen Flaschen und kühlem Milieu verstärkt die Stabilität.

Verbindungen von Halothan mit Luft oder Sauerstoff sind nicht brennbar. Unter Überdruckbedingungen mit Halothan-Druckwerten zwischen 7,6 und 4,9 mmHg und einem Sauerstoffdruck bis zu 4 Atmosphären sind die Gasgemische weder brennbar noch explosiv. Der direkte Kontakt mit offener Flamme oder Funken veränderte die Halothan-Verbindung allerdings dermaßen, daß toxische Substanzen wie Phosgen entstehen. Eine Exposition von Halothan gegenüber Gamma-Strahlen läßt Dichlorhexafluorbuten - einen hepatotoxischen Metaboliten - entstehen (207).

III. Pharmakologische Eigenschaften

1. Narkotische Wirksamkeit

Der Wert für die MAC erlaubt eine objektive Aussage über die anästhetische Potenz eines Narkotikums und darüber hinaus einen Vergleich physiologischer Wirkungen verschiedener Anästhetika bei gleichpotenter Konzentration. Zu beachten ist jedoch, daß die MAC nur einen Punkt (Bewegung als Antwort auf einen Schmerzreiz) einer langen Reihe unterschiedlicher physiologischer Effekte bei zunehmender Anästhetika-Konzentration repräsentiert. Klinisch gesehen, genügt die Narkosetiefe bei MAC wohl für Analgesie und Amnesie, zur Relaxierung der Skelettmuskulatur ist jedoch fast immer eine höhere Konzentration notwendig (69).

Die MAC von Halothan beim Menschen ist 0,77% (234). Bei gleichzeitiger Gabe von 70% N_2O verringert sich der Wert sogar auf ungefähr 0,3% (236, 95). Die Prämedikation mit 8-15 mg eines Morphinpräparates reduziert die MAC von Halothan auf 0,74 - 0,69 %.

Das Alter des Patienten scheint im umgekehrten Verhältnis zum Bedarf an Halothan zu stehen (115). Die MAC für Säuglinge unter 6 Monate ist 1,08%, für 10-15-jährige 0,92%, für junge Erwachsene 0,84% und für Patienten über 70 Jahre 0,64 %.

Auch eine Senkung der Körpertemperatur vermag die MAC von Halothan zu

senken. Ein Absinken der Temperatur um 10°C führt zu einer MAC von 0,44%.

Eine Vorbehandlung mit Stoffen, die auf die zentralen Noradrenalin-speicher Einfluß nehmen, verändern ebenfalls die MAC von Halothan. Alpha-Methyl-Dopa und Reserpin, die durch verschiedene Mechanismen die ZNS-Noradrenalin-speicher entleeren, senken die erforderlichen Halothan-Mengen um 30% (185).

Im Gegensatz zu anderen Anästhetika hat bei Halothan die CO_2 -Konzentration einen nur geringen Einfluß auf die MAC. Der additive Effekt des CO_2 wird erst bei einer arteriellen CO_2 -Spannung von 95 mmHg deutlich (83). Umgekehrt verändert auch eine Hypokapnie (Pa_{CO_2} 15-20 mmHg) die MAC von Halothan nicht (83, 31).

Chronische Alkoholiker benötigen einen höheren Halothananteil als üblich. Man beobachtet MAC zwischen 0,94 und 1,68%. Der Unterschied zur MAC eines normalen Erwachsenen, der wie oben erwähnt bei 0,77% liegt, erklärt man mit einer veränderten Reizbarkeit der weißen Gehirnmasse bei Alkoholikern.

2. Resorption

EGER und GUADAGNI 1963 (82) stellten in Versuchen zur Klärung der Halothan-Resorption beim Menschen das Gasvolumen fest, das der Körper bei einer konstanten alveolären Konzentration aufnimmt. Während der ersten Minuten werden zur Konstanthaltung einer alveolären Konzentration von 0,8% 81 ml Halothan benötigt. Während der 5. Min. sind es nur noch 47 ml und nach 20 Min. 28 ml in der Min., um den Ausgangswert zu halten. Der hohe Fett/Blut-Verteilungskoeffizient (160) bedingt schließlich die Lungenaufnahme von 5,6 - 10,8 ml pro Min. nach 4 Stunden.

Die eingeatmete Halothan-Konzentration, der es bedurfte, um die alveoläre Konzentration bei 0,8% zu halten, betrug anfänglich 4% bei einer alveolären Ventilation von 4 l/Min. Nach ungefähr 10 Min. waren nur noch 2% erforderlich. Die andauernde Gasaufnahme ließ nach 3 Stunden bereits 1% zur Aufrechterhaltung der Alveolarkonzentration von 0,8% genügen.

Die Wirkung der Hyperventilation auf die Equilibrierung von Halothan im Gehirn und arteriellen Blut wurde von MUNSON und BOWERS 1967 (197) bearbeitet.

Die Hyperventilation beschleunigt die Anstiegsgeschwindigkeit der alveolären anästhetischen Konzentration. Das Absinken des zerebralen Blutstromes durch die gleichzeitig auftretende Hypokapnie verzögert andererseits wieder das Gleichgewicht zwischen Anästhetikagehalt im arteriellen Blut und im Gehirn. Betrachtet man also die entsprechenden Veränderungen der Atmung und der Gehirndurchblutung zusammen, bleibt der Anstieg der Halothan-Konzentration während der ersten 10 Min. der gleiche, wie unter normalen Umständen.

Die Resorption und Equilibrierung von Halothan wird noch durch andere Faktoren beeinflusst.

Bei Hunden zeigten EPSTEIN u. Mit. 1964 (87), daß die Verteilung von Halothan weit schneller gelingt, wenn gleichzeitig N_2O in einer Konzentration von 70% verabreicht wird. Dieses Phänomen wurde als "second-gas-effect" bekannt. Man stellt sich vor, daß die Aufnahme von N_2O ("second-gas") die Einatemungsströmung begünstigt. Darüberhinaus muß es aber noch eine weitere Erklärung geben, denn STOELTING und EGGER 1969 (270) equilibrierten Hunde mit Halothan und gaben anschließend zusätzlich 70% N_2O . Die daraufhin gemessene alveoläre Halothan-Konzentration lag fast 8% höher als vorher. Die N_2O -Aufnahme aus der Lunge soll einen konzentrierenden Effekt haben, der den sprunghaften Konzentrationsanstieg bedingt.

Die Verteilung von Halothan im Körper hängt von 2 Faktoren ab: Von der Perfusion und dem Gewebe/Blut-Verteilungskoeffizienten. Die gefäßreichen Gewebe haben einen relativ niederen Gewebe/Blut-Verteilungskoeffizienten - Gehirn 2,6, Leber 2,6, Niere 1,6 (159) -. Diese stark durchbluteten Organe haben nach 10-15 Min. den gleichen Anästhetikagehalt wie das Blut (81). Die Muskulatur, die 40-50% der Körpermasse ausmacht, wird von nur 20% des strömenden Blutes versorgt und ist daher erst viel später equilibriert. Das Fett mit seinem hohen Gewebe/Blut-Verteilungskoeffizienten (160) ist nur wenig durchblutet. Obwohl Halothan auch durch zwischengewebliche Diffusion in Fett eindringt (214) wird im Fettgewebe unter normalen klinischen Bedingungen doch niemals eine Narkotika-Equilibrierung mit Blut erreicht.

3. Metabolismus und Biotransformation

Halothan galt lange Zeit als besonders stabiles Kohlenwasserstoff-Anästhetikum. Schließlich wurde aber auch bei diesem Stoff ein deutlicher Metabolismus, sowohl in vitro, als auch in vivo nachgewiesen. Vollständig entschlüsselt sind die Geheimnisse des Metabolismus dieser relativ einfachen Verbindung allerdings heute noch nicht.

Bereits in den ersten Arbeiten über den Metabolismus des Halothans wurden isotoopenmarkierte Verbindungen verwendet und zwar mit ^{14}C in 1- u. 2-Stellung, sowie mit ^{36}Cl markierten Substanzen.

Die gefundenen Metabolite waren Trifluoressigsäure, Bromid- und Chloridionen, sowie CO_2 (54, 286). Die Kohlenstoff-Fluor-Bindung F_3C , die noch vor einigen Jahren für metabol völlig inert gehalten wurde (285), wird nur in geringem Umfang gespalten, sodaß relativ wenig CO_2 (weniger als 1%) gebildet wird (54). Unter Vernachlässigung dieser quantitativ unbedeutenden Reaktion, die in vitro bisher noch nicht nachvollzogen werden konnte, kann der Gesamtmetabolismus folgendermaßen dargestellt werden:



Diese Reaktion wurde in vitro an Leberschnitten verfolgt und in vivo an einer Anzahl von Spezies, einschließlich des Menschen.

Der Mensch stellte sich dabei hinsichtlich dieser Reaktion als eine der fähigsten Spezies heraus. Die Umwandlungsrate von Halothan zu Trifluoressigsäure und zu Bromid liegt weit höher als bei den anderen Spezies (283). REHDER u. Mit. (223) fanden 16-20%, CASCORBI u. Mit. (48) 25% Metabolismus in 24 Stunden beim Menschen, während Ratten nur 2-4% der verabreichten Dosis in 24 Stunden metabolisierten.

Wurde oben die besondere Haltbarkeit der Fluor-Kohlenstoffverbindung herausgestellt, muß jetzt die leichte Spaltbarkeit der Chlor- und Brom-Kohlenstoffverbindung erwähnt werden.

Mikrosomale Leberenzyme, so berichten COHEN u. Mit. (54) besorgen diesen Schritt unter Anwesenheit von NADPH und O_2 . AALLAH u. Mit. (7) maßen am Menschen den Blutspiegel der Bromide während und nach

einer Halothan-Narkose. Es fand sich ein initialer Anstieg der Bromid-Produktion während der ersten 20 Min. der Halothan-Anwendung. Dann sank der Bromidspiegel wieder ab, ohne jedoch den Ausgangswert zu erreichen. Bis zum Ende der Narkose blieb der Wert dann unverändert, um postnarkotisch infolge einer verstärkten Bromidproduktion auf eine vorher nie erreichte Höhe zu klettern.

Als Hauptmetabolit des Halothans muß aber beim Menschen Trifluoressigsäure angesehen werden (223). Sie wird wahrscheinlich gebildet über Trifluoräthanol und Trifluoracetaldehyd. Oxidative Dechlorierung und Debromierung durch fremdstoffmetabolisierende Enzymsysteme führen zum Primärmetabolit Trifluoräthanol. Daß Trifluoräthanol, das kein Endprodukt, sondern nur ein Zwischenglied des Halothan-Metabolismus beim Menschen ist, beweisen CASCORBI und BLAKE (47). Sie fanden 80% von ^{14}C markierten Trifluoräthanol im Urin von 2 Freiwilligen als Trifluoressigsäure wieder.

Zwischen Trifluoräthanol und der Trifluoressigsäure liegt aber noch die Stufe des Trifluoracetaldehyd, die wahrscheinlich durch die Katalysatorwirkung einer Alkoholdehydrogenase erreicht wird. Ein Beweis dafür ist die Verhinderung dieses Überganges durch 4-Jodpyrazol, das die Alkoholdehydrogenase hemmt (231).

Der weitere Schritt, Trifluoracetaldehyd zu Trifluoressigsäure, scheint durch Xanthinoxidase katalysiert zu werden, da ein Inhibitor dieses Enzyms, Allopurinol, die Toxizität von Trifluoräthanol und Trifluoracetaldehyd, aber nicht von Trifluoressigsäure, potenziert (230).

Der Ort des Halothan-Metabolismus ist die Leber. Die metabolisierenden Enzymsysteme sitzen in der endoplasmatischen Retikulummembran und in den Mikrosomen der Leberparenchymzellen (287). In der Leber werden dementsprechend immer die höchsten Konzentrationen der nicht gasförmigen Halothan-Metabolite gefunden. COHEN (54) zeigte mit Hilfe der Ganzkörper-Niedrigtemperatur-Autoradiographie bei Mäusen die Anhäufung solcher Metabolite in der Leber nach einer Injektion von ^{14}C -Halothan. Diese Metabolite häuften sich rasch an, verließen die Leber aber nur langsam. Rest-Konzentrationen konnten noch nach 12 Tagen nachgewiesen werden.

Wiederholte Injektionen von Halothan in wöchentlichem Abstand über 5 Wochen ergaben einen steilen Radioaktivitätsanstieg in der Leber, was anzeigt, daß die Halothan-Metabolite im Körper akkumulieren (56).

Experimentell beobachtet wurde diese Feststellung allerdings nur bei der Maus, die Trifluoracetat im Gegensatz zu Menschen in konjugierter Form ausscheidet. Ist die Konjugationsreaktion nun aber in der Leber behindert, kommt es zum Stau von Trifluoracetat, das bei Menschen in freier Form im Harn ausgeschieden wird (223). Vor einer leichtfertigen Projektion der Kumulationsthese auf den Menschen muß man sich also hüten.

Die Zunahme an nicht gasförmigen Halothan-Metaboliten kann aber auch anders erklärt werden. Die wiederholte intravenöse Gabe von ^{14}C -markiertem Halothan stimuliert induktiv die Enzymaktivität und bedingt so das Anschwellen der Lebermetabolite, die im Versuch nach 5-wöchentlicher Anwendung um 423% zugenommen hatten (54).

Mit Phenobarbital vorbehandelte und mit Halothan narkotisierte Ratten zeigten einen 2-fachen Anstieg der Bromid-Ausscheidung im Urin gegenüber einer Kontrollgruppe und eine erhöhte Geschwindigkeit der Cl-Abspaltung aus Halothan jeweils durch Enzyminduktion (54).

Den Beweis für die Enzyminduktions-Theorie können Anästhesisten am eigenen Körper führen. Schon länger ist aufgefallen, daß Anästhesisten, die Halothan anwenden eine besondere Fähigkeit zur Metabolisation des Anästhetikums entwickeln. CASCORBI u. Mit. (48) untersuchten daraufhin die Biotransformation von ^{14}C -markierten Halothan bei Anästhesisten und einer Vergleichsgruppe von Pharmazeuten genauer. Halothan wurde intravenös injiziert und die radioaktiven Metabolite im Urin und anderen Exkreten gemessen. Ausgeatmetes Halothan wurde in Toluol aufgefangen und ebenfalls analysiert. An 2 Personen wurden die Effekte einer gleichzeitigen Halothannarkose untersucht. Die Ausscheidung der Radioaktivität im Urin nahm zu, wenn die radioaktive Substanz nicht anästhesierten Personen injiziert wurde. 4 von 5 Anästhesisten schieden während der ersten 2 Stunden nach der Injektion mehr Radioaktivität aus, als die Pharmazeuten. Diese Differenz nahm mit der Zeit ab. Die Pharmazeuten

zeigten keinerlei Variationen und schieden im allgemeinen geringere Mengen der radioaktiven Substanz im Urin aus. Die Ausscheidung der Radioaktivität dauerte Wochen an. Schweiß und Stuhl waren ebenfalls radioaktiv. In der Ausatemluft wurde Halothan 6 Tage nachgewiesen. Die berufliche Exposition gegenüber Halothan vermag also die Biotransformation des Menschen zu steigern (46). Anästhesisten scheiden mehr Metabolite aus und weisen untereinander eine größere Variationsbreite auf als Nichtanästhesisten.

An einem Anästhesisten wurde die Wirkung der Langzeitexposition untersucht (45). Der Proband hatte nach 3-monatiger Arbeit in Halothan angereicherter Operationsluft 5,1% Halothan-Metabolite in 24 Stunden ausgeschieden. 1 Jahr später war die 24 Stundenausscheidung auf 8,4% der injizierten Dosis angestiegen.

Halothan vermag also bei wiederholter oder dauernder Einwirkung den eigenen Abbau zu stimulieren durch Induzierung unspezifischer Leberenzyme, besonders von P 450 (48).

Zur Beurteilung eines möglichen genetischen Einflusses auf die Biotransformation von Halothan untersuchten CASCORBI u. Mit. (43) 10 Zwillingspaare (ein- u. zweieiige). Der meßbare Metabolismus ergab bei den eineiigen Zwillingen immer geringere Differenzen innerhalb eines Paares als bei den zweieiigen. In Zahlen ausgedrückt variierte die normalisierte Prozentdifferenz der Halothan-Metabolitenrate für 24 Stunden bei eineiigen Zwillingen zwischen 2,4 und 17,3% und bei zweieiigen zwischen 2,9 und 70,0%.

In einer weiteren Untersuchung an homozygoten und dizygoten Zwillingen zeigten CASCORBI u. Mit. (45) an Hand einer von OSBORNE und DEGEORGE beschriebenen Formel, daß genetische Faktoren eine bedeutende Rolle bei der Biotransformation des Halothans spielen. Die Formel erlaubt die Berechnung eines sogenannten Vererblichkeitswertes = "heritability value" = "h-value". Ein h-Faktor von 0,0 bedeutet keine, von 1,0 völlige genetische Kontrolle des Stoffwechsels von beispielsweise Halothan. Der für Halothan errechnete h-Wert von 0,88 deutet auf eine beträchtliche genetische Kontrolle der Halothan-Biotransformation beim Menschen hin.

4. Toxizität

Halothan wird seit längerer Zeit für Leberparenchymschäden verantwortlich gemacht. Unklar ist bis heute der Intoxikationsmechanismus - wenn auch eine SH-Gruppen-Blockade von SCHUBERT (239) als mögliche Ursache genannt wird - unklar auch, welcher der Metaboliten das potenteste "Lebergift" ist. AIRAKSINEN u. Mit. (5) schreiben Trifluoracetaldehyd die höchste Toxizität zu, während COHEN u. Mit. (54) Trifluoräthanol in vivo für das toxischste der Halothan-Metaboliten halten. STIER (264) glaubt hingegen, daß die Halothan-Metabolisierung bei Konzentrationen, wie sie zu normalen Narkosen notwendig sind, gar nicht zu toxischen Metabolitkonzentrationen führt. Aber gerade diese Metabolrate ist ja bei Halothan individuell verschieden. Bei Vergleichsuntersuchungen wurden, wie oben erwähnt, differente Umsatzgeschwindigkeiten und Mengen bei unterschiedlicher mikrosomaler Enzyminduktion durch Halothan festgestellt. Es konnte aber nie eine Beziehung zwischen toxischer Wirkung und der unterschiedlichen Biotransformation hergestellt werden. So wie die Metabolisierung des Halothans individuell verschieden ist, scheint auch die toxische Wirkung von mehreren Imponderabilien abhängig zu sein.

Berichte über Anästhesisten, die an Schüben von Gelbsucht nach Halothan-Narkosen litten (16), ließen in andere Richtung denken. Ein Provokationstest bei einem dieser Anästhesisten mit einer sehr schwachen Halothan-Konzentration (0,1 - 0,25 % in Sauerstoff) während 5 Min. verursachte zunächst nur leichten Schwindel, aber keine Narkose. 5 Stunden später setzte Schüttelfrost ein und die Leberenzyme, die vor dem Test normal gewesen waren, wurden stark pathologisch. Eine Leberbiopsie erbrachte den Beweis eines frischen Schubes der chronischen Hepatitis (152). Es genügte also eine minimale Dosis, um diesen massiven Schaden auszulösen. Daraus schließt man, daß es sich höchstwahrscheinlich um eine Sensibilisierung handelt, zumal Leberschäden nach mehrmaliger Halothan-Exponierung öfter beobachtet werden.

SCHÖNTUBE (238) nennt diese Reaktion das Halothan- bzw. (nach dem DDR-Warenzeichen) Halan^(R)-Syndrom. Die ganze Palette der möglichen klinischen Symptomatik wird von ihm folgendermaßen beschrieben:

ben: Kopfschmerzen, Migräne, flüchtige Exantheme, Schnupfen, Bauch-, Gelenk-, Muskelschmerzen, Brechreiz, Erbrechen, Durchfall, Ikterus, Schüttelfrost, Fieber, Anorexie.

An Laborwerten kann man erhöhte SGOT, SGPT, LDH, alkalische Phosphatase, neben einer Bilirubinämie und Bilirubinurie feststellen. Die Bromsulfaleinretention ist verlängert. Die Leukozyten sind meist vermehrt, nur selten verringert. Außerdem wird eine Eosinophilie beobachtet.

Pathologisch histologisch sieht man eine herdförmige Leberzellnekrose, die periportalen Lymphozyten fehlen, dafür kommt es zur Anhäufung von neutrophilen und eosinophilen Leukozyten.

SCHÖNTUBE nennt auch die seiner Meinung nach entscheidenden Faktoren, die das Entstehen eines Halothan-Syndroms begünstigen. An erster Stelle steht eine zur Allergie bereite Reaktionslage des Organismus. Ein vorausgegangener Leberparenchymschaden kann genauso auslösend wirken wie genetisch bedingte Enzymdefekte. Man kann sich auch eine Aktivierung latenter Viren oder ein zufälliges Zusammentreffen einer Halothan-Exposition mit Hepatitis infectiosa-Viren als Auslöser vorstellen. Den Pathomechanismus dieses Krankheitsbildes liegt nach SCHÖNTUBE eine allergische Reaktion von verzögertem Typ zugrunde. Demnach wäre Halothan als nicht lebertoxisch zu bezeichnen.

Man gab sich nicht allein mit dem dringenden Verdacht zufrieden, man wollte beweisen. Zum Nachweis einer Allergie bieten sich 2 serologische Methoden an, der Makrophagen-Migrations-Hemmtest (28) und der Lymphozyten-Stimulationstest (211). Die Ergebnisse beider Tests unterstrichen und bekräftigten die Allergie-Theorie. Ein Versuch von ROSENBERG und WAHLSTRÖM (227) zeigte sogar, daß die Metabolite von Halothan als Haptene wirken können, und auf diese Weise teilweise am Leberschaden Schuld sind.

IV. Wirkung auf die verschiedenen Organsysteme

1. Allgemeine klinische Beobachtungen

Halothan, das von vielen Klinikern aus eigener Erfahrung als das beinahe ideale Anästhetikum bezeichnet wird, kann bei allen Arten

der großen Chirurgie und unter fast allen klinischen Umständen verwendet werden (129).

Die hohe narkotische Wirkungsstärke und die nur geringe Irritation der Schleimhäute begründen die kurze, angenehme Einleitung mit Halothan.

Der Trachealtubus wird allgemein gut toleriert (120, 134) wenn auch WEIS u. Mit. (292) von gelegentlichen Hustenanfällen beim Einlegen des Endotrachealtubus berichten. Ein vorausbestehender Bronchospasmus verschwindet sogar unter Halothan (134). Die Muskelrelaxation wird teils als annehmbar, teils als gut, aber auch als nicht befriedigend (271) geschildert. Da sie im Zusammenhang mit der Narkosetiefe steht, sagt das alleine wenig aus. WEIS (292) rät bei Halothan-Konzentrationen unter 1,5% zur Kombination mit Muskelrelaxantien. Die Analgesie wird bei Halothan auch als relativ schwach bezeichnet. Die starke Dissoziation von Halothan-Analgesie und Halothan-Hypotension zwingt den Anästhesisten in einzelnen Fällen, eine stärkere Blutdrucksenkung in Kauf zu nehmen, um eine ausreichende Analgesie zu erzielen. Mit einem O_2/N_2O -Gemisch als Trägergas gelingt es jedoch leicht die geringe Halothan-Analgesie erheblich zu verbessern (271).

Halothan führt infolge der starken Hautdurchblutung mit vermehrter Konvektion und Abstrahlung zu schnellem Absinken der Körpertemperatur (134). Am Ende einer langen Operation wird meist 1 - 2°C weniger gemessen als davor. Die Vor- und Nachteile dieser Verschiebung dürften sich aber die Waage halten.

Der Nachteil der relativ kleinen Narkosebreite kann durch die Kombination mit N_2O kompensiert werden.

Der nur geringgradig unangenehme Geruch belästigt den Patienten während der Einschlafphase kaum (134). Das Aufwachen ohne Nausea und Erbrechen ist fast wie aus normalem Schlaf. Die Patienten sind nach wenigen Stunden wieder so munter, daß sie, wenn es die Krankheit erlaubt, lesen, essen und aufstehen können.

2. Wirkung auf Vegetativum, zentrales und peripheres Nervensystem

Halothan unterdrückt - wie andere Allgemeinanästhetika die neurale Aktivität und stört die Übertragung an den Synapsen. Das exzitatorische postsynaptische Potential (EPSP) auf Schwellenwert-Stimulation hin, ist aufgehoben.

Das Ruhepotential der postsynaptischen Membran wird hingegen nicht geändert. Antworten auf indirekte Reize werden schwächer. Halothan verringert auch die Amplitude von Miniatur-Potentialen. GISSEN u. Mit. (105) interpretieren diesen Effekt als Ergebnis der Depolarisation (oder Stabilisation) der postsynaptischen Membran, wahrscheinlich durch Veränderung der Ionen-Permeabilität.

Diese neuromuskuläre Blockade konnte allerdings nur in vitro gezeigt werden. In vivo berührt Halothan in anästhetischer Konzentration die Muskelantwort auf einen indirekten Reiz nicht (207).

Daraus muß geschlossen werden, daß die dennoch in vivo beobachtete Muskelrelaxation zentral bedingt ist. Obwohl also Halothan keine demonstrierbare Wirkung in vivo auf eine indirekt ausgelöste Muskelantwort hat, intensiviert es doch eindrucksvoll die muskuläre Relaxation mit d-Tubocurarin oder Gallamin (1%) (13). Mit dem ebenfalls nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans Pancuronium verbindet Halothan hingegen keinen synergistischen Effekt. Die Dosis beider Stoffe muß bei gemeinsamer Anwendung nicht reduziert werden (13).

Die subtile Wirkung von Halothan auf die neuromuskuläre Übertragung wird nur in Anwesenheit von d-Tubocurarin und Gallamin (ab 1%) deutlich.

Bei Mensch und Katze produziert Halothan die gleichen EEG-Veränderungen. Mit zunehmender anästhetischer Konzentration zeigt das EEG ständige Verlangsamung mit gleichzeitiger Amplitudenvergrößerung (207). Konzentrationen unter 5-6% hatten bei Katzen nach KAVAN u. Mit. (147) dabei noch keinen deutlichen Effekt. Nach CLARK (52) liegen die vorherrschenden EEG-Frequenzen beim Menschen im Bereich der MAC zwischen 10 u. 20 Hz. Dieses Muster dauert bei unveränderter Konzentration während des Bewußtseins-

verlustes weiter an. Eine Erhöhung der Halothan-Konzentration über die MAC hinaus, verlangsamt die EEG-Ausschläge auf 1-3 Hz und kann sogar Suppressionen hervorrufen. Arterielle Hypotension und Hypokarbie können zu solchen Veränderungen, die normalerweise unter klinischen Bedingungen nicht beobachtet werden, beitragen (52).

Halothan, mit N_2O kombiniert, gibt eine etwas andere dosisabhängige Sequenz im EEG. Bewußtlosigkeit tritt ein, wenn das EEG Aktivitäten von 12-15 Hz zeigt. Bei Konzentrationen unterhalb der MAC können störende Stimuli rhythmische Wellen von 8-12 Hz desynchronisieren. Chirurgische Eingriffe werden erst toleriert, nachdem die Frequenz auf 6-8 Hz abgesunken ist. Bei höherer Halothankonzentration wird auch hier das EEG zunehmend langsamer und schließt Frequenzen von 2 Hz mit ein (52). Anfallsmuster konnten weder im Bereich der MAC, noch bei einem Vielfachen der MAC oder bei akustischen Reizen beobachtet werden (141). JDAS u. Mit. (140) bestätigen diese Aussage mit genaueren Zahlenwerten. Bei einer 1,5, 2,0 oder 2,5-fach verstärkten MAC konnten keine abnormen EEG-Aktivitäten oder ungewöhnliche Bewegungsmuster ausgelöst werden.

Dem Einfluß von Halothan auf die "sensory evoked response" (SER) beim Menschen wurde bisher nur begrenzte Aufmerksamkeit entgegengebracht. Verfügbare Daten zeigen einen nur geringen Effekt auf spezifische visuell induzierte Potentiale, wogegen die nicht-spezifische Aktivität gleichzeitig abnimmt (52).

Die Gehirndurchblutung bzw. wie es im angloamerikanischen heißt - der "cerebral blood flow" (CBF) wird durch Halothan gesteigert. Halothan scheint dabei einen direkten Angriffspunkt an den Gehirngefäßen zu haben. Die Autoregulation der Gehirndurchblutung, sonst gesteuert über den Sauerstoff-Bedarf des Gewebes, liegt danieder, sie wird von der vasodilatatorischen Wirkung des Halothan überspielt (207). Die Vasodilatation kann als Funktion des zerebralen vaskulären Widerstandes (=cerebral vascular resistance, CVR) objektiviert werden.

Die Veränderung der zerebralen Hämodynamik steht in Beziehung zur Halothan-Konzentration, zum Pa_{CO_2} und zum Blutdruck.

CHRISTENSEN u. Mit. (51) konnten eine Hirndurchblutungssteigerung in Halothan-Narkose um 27% unter normokapnischen Bedingungen gegenüber dem Wachzustand messen. Ein Blutdruckabfall unter sonst gleichen Bedingungen drückt die Steigerungsrate auf 18%. Eine Hyperkapnie mit durchschnittlichen Pa_{CO_2} -Werten zwischen 46 und 48 mmHg hingegen, läßt die Hirndurchblutung gar um 50-60% gegenüber den Vergleichswerten ansteigen. MC HENRY u. Mit. (181) beschreiben das gleiche Phänomen nur mit anderen Vorzeichen: Hyperventilation während einer N_2O -Halothan-Narkose führt zu einer starken Abnahme der Hirndurchblutung. CHRISTENSEN u. Mit. (51) sowie ALEXANDER u. Mit. (6) erkannten eine lineare Beziehung zwischen Pa_{CO_2} und CBF während Halothan-Narkose bei normotonen Blutdruckverhältnissen in einem arteriellen CO_2 -Bereich von 20-60 bzw. 20-55 mmHg. THEYE u. MICHENFELDER 1968 (273), die die Durchblutung des Sinus sagittalis direkt maßen, stellten einen CBF-Anstieg von einem Kontrollwert von 59,2 auf 70,0 und 84,5 ml/100g/Min. während oberflächlicher bzw. tiefer Halothan-Narkose fest. Der Halothan-Partialdruck im Blut des Sinus sagittalis schwankte bei oberflächlicher Narkose zwischen 2,8 und 5,7 mmHg und bei tiefer Narkose zwischen 6,6 und 9,4 mmHg.

Entsprechend verändert sich die oben erwähnte CVR. Gegenüber den Kontrollwerten sank die CVR um 0,75 (oberflächliche Narkose) und 0,80 (tiefe Narkose) mmHg/ml/100g/min. Hypotension vermag den zerebral vasodilatatorischen Effekt von Halothan noch zu potenzieren, sogar bei älteren Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen (50).

Bei Hunden und Menschen setzt Halothan den zerebralen O_2 -Metabolismus (CMR_{O_2}) herab. Die angegebenen Prozentzahlen für die Abnahme des O_2 -Verbrauches liegen zwischen 15 und 33%. Der Minimalwert von 15% bei 1,2% Halothan schrieben COHEN u. Mit. (57) 1964 noch der gleichzeitigen Körpertemperatursenkung um 1°C zu. THEYE und MICHENFELDER (273) fanden eine 17%-ige Reduktion des O_2 -Verbrauches im Hundegehirn nach Einatmung von 1% Halothan in 70% N_2O und O_2 . MC HENRY u. Mit. (181) und CHRISTENSEN u. Mit. 1967 (50) zeigten ohne einen Abfall der Körpertemperatur eine 26%-ige CMR_{O_2} -Abnahme während einer Halothan-Narkose. Der Grad der CMR_{O_2} -Depression scheint auch mit der Tiefe der Anästhesie in Verbin-

dung zu stehen. Beim Hund verringerten 0,5% Halothan die O_2 -Aufnahme der Hirnrinde um 14%, während 2% Halothan einen Abfall von 33% bewirkten (179).

Die Herabsetzung des zerebralen O_2 -Verbrauches unter Halothan kann von praktischem klinischen Interesse sein. COX u. Mit. (62) beschreiben eine deutliche Steigerung der Toleranz des Kaninchens gegenüber Ischämie, wenn einem 3:1, N_2O/O_2 -Gemisch unter Normothermiebedingungen Halothan zugesetzt wird. BAIN u. Mit. (11) gelang es die 24 Stunden-Überlebensrate, die einer 3-minütigen zerebralen Ischämie folgten, durch Zugabe von Halothan zum Standard- N_2O/O_2 -Gemisch von 36 auf 95% zu steigern. Nach 6-minütiger zerebraler Ischämie stieg die Überlebensrate von 21 auf 72%.

Die Ursache des verminderten zerebralen O_2 -Metabolismus sehen THEYE und MICHENFELDER (273) in einer direkten Depression des Cerebrums, da sie weder deutliche Veränderungen der zerebralen CO_2 -Utilisation noch ein verringertes O_2 -Angebot beobachten konnten. SMETS, BESOMBE und LONGMUIR (250) kamen allerdings später bei in vitro Versuchen zu dem Schluß, daß die passive O_2 -Diffusion im Gehirn wie in der Leber bei Anwesenheit von Halothan weitgehend ausgeschaltet wird. Die Verringerung der Gesamtdiffusion von O_2 - bestehend aus einem aktiven Carrier-System und der passiven Diffusion - mag eine der Ursachen für den CMR_{O_2} -Abfall unter Halothan sein.

Eine weitere Komponente kann in der verringerten Glucoseaufnahme des Gehirns unter Halothan (statt normal 9,5 mg/100ml Blut bei 1,2% Halothan nur 8,1 mg/100 ml) gesehen werden (57).

Da 92% der Glucose bei der Aufnahme oxidiert ist, wird bei herabgesetzter Glucose-Aufnahme auch weniger O_2 durch Oxidation verbraucht. Der O_2 -Verbrauch stellt nach der Meinung von JOHNS u. Mit. (57) überhaupt einen indirekten Maßstab für den Glucose-Metabolismus dar, da die Glucose das prinzipielle Substrat für den Metabolismus des Hirngewebes sei.

Der reduzierte O_2 -Verbrauch zusammen mit der verbesserten Gehirndurchblutung macht Halothan in Verbindung mit N_2O/O_2 zum Narkotikum

der Wahl bei Hirnverletzten, zumal es zu keinerlei Steigerung der Hirnswellung kommt. Halothan wirkt gleichzeitig der beim Schock auftretenden Zentralisation und der damit verbundenen metabolischen Azidose durch Aufhebung der Vasokonstriktion entgegen (135).

Einzig nachteilig muß das Ansteigen des intrakraniellen Druckes während der Halothan-Narkose erscheinen.

Zunächst wurde diese Beobachtung mit einer Erhöhung des systemischen Venendruckes in Verbindung gebracht (172). Später konnte aber gezeigt werden, daß der intrakranielle Druck ohne eine deutliche Veränderung des zentralvenösen Druckes ansteigt (139). Eine Beziehung der arteriellen CO_2 -Spannung zum Liquordruck scheint heute allerdings unbestritten. ADAMS u. Mit. bewiesen diese Wechselwirkung noch einmal 1972 an 48 Patienten (2). Die Patienten mußten sich einer Kraniotomie unterziehen. 36 Patienten infolge von Tumoren, 12 wegen Gefäßstörungen. Die CO_2 -Spannung wurde bei allen Patienten durch Hyperventilation auf Werte unter 30 mmHg (durchschnittlich 26) gesenkt. 21 Patienten (Gruppe I) erhielten 0,5-1% Halothan gleichzeitig mit Beginn der Hyperventilation, während 17 Patienten (Gruppe II) erst nach 10-minütiger Hyperventilation Halothan in der gleichen Konzentration (0,5-1%) erhielten. Ein hohes Ansteigen des Liquordruckes trat nur in Gruppe I auf. Bei 7 Patienten wurde ein durchschnittlicher Anstieg von 260 mmH₂O gemessen. In Gruppe II wurde ein nur geringer Anstieg des Liquordruckes registriert. Bei 10 Patienten stieg der Druck durchschnittlich um 26 mmH₂O. Bei allen Patienten war der Druckanstieg nur vorübergehend (10-30 Min.).

Einer 3. Gruppe von 10 Patienten hatte man zur Kontrolle Innovar unter Verzicht auf Halothan gegeben. Hierbei erfolgte keine Zunahme des Liquordruckes.

Halothan vermag also den Liquordruck bei Patienten mit intrakraniellen Erkrankungen zu steigern, dieser Anstieg ist aber nur vorübergehend und kann unterdrückt oder zumindest herabgesetzt werden durch eine schon vorher hergestellte Hypokapnie.

Ohne diese Vorsichtsmaßnahme könnte der erhöhte Liquordruck, im

Zusammenwirken mit dem erniedrigten arteriellen Druck, den effektiven zerebralen Perfusionsdruck bei Hirnverletzten deutlich herabsetzen (139). Bei Patienten mit normalen Ventrikelhohlraumssystem ist der Liquordruckanstieg mit einem Durchschnittswert von 68 mmH₂O nicht von klinischer Bedeutung.

3. Wirkung auf Herz und Kreislauf

Die kardiovaskulären Wirkungen von Halothan wurden umfassend erforscht. Experimentelle, wie klinische Beobachtungen stimmen in der Feststellung des dosisabhängigen, allgemein depressiven Einflusses des Halothans überein. Trotzdem bleiben genügend Widersprüche und Unklarheiten auf diesem Gebiet, die sich erklären aus der Vielzahl der Versuche, ihrer unterschiedlichen Methodik und Konzeption, sowie verschiedenen Störfaktoren, wie chirurgisches Trauma, gleichzeitiger Einfluß anderer Drogen und vor allem der individuellen Auslegung der experimentell erarbeiteten Daten (207).

Das stärkste Interesse wurde bei Untersuchungen der kardiovaskulären Wirkung des Halothans dem Verhalten des Blutdruckes entgegengebracht.

Einheitlich kann unter Halothan im Tierexperiment und beim Menschen ein konzentrationsabhängiger Blutdruckabfall beobachtet werden (292, 271, 80, 37). Schon bei einer alveolären Halothan-Konzentration von 1,1 Vol-% wurde bei völlig intakten Kreislaufverhältnissen ein Blutdruckabfall bis zu 50 mmHg beschrieben (155, 180). Während der Narkoseeinleitung mit der häufig höheren Anflutungskonzentration kann es zu entsprechend erheblicherem Blutdruckabfall kommen (129).

STOFFREGEN u. Mit. (271) verweisen auf die Rolle der CO₂-Spannung bzw. des pH-Wertes bei der Beurteilung des Blutdruckes und warnen vor einer Unterschätzung. Ein zu niedriger oder überhöhter Blutdruck sind ihrer Meinung nach nicht alleine Folge der Halothan-Menge. Hypo- oder Hyperventilation sind Faktoren, die über den peripheren Gefäßwiderstand den systolischen Blutdruck beeinflussen. Eine CO₂-Ansammlung im Blut bei Hypoventilation zum Beispiel führt zu vermehrter Sympathikusstimulation und Adrenalinausschüttung und damit sowohl über die Peripherie als auch direkt zu einer Erhöhung des Blutdruckes (280). Ein Rückschluß auf den zugrundeliegenden Mecha-

nismus ist bei dem von mehreren Faktoren abhängigen Blutdruck nur schwer möglich.

Man hat dennoch eine Reihe von Hypothesenaufgestellt, von denen bisher keine alleine vollständig befriedigend ist. Folgende mögliche Ursachen werden noch diskutiert (155): 1. der direkte negativ inotrope Effekt 2. eine selektive Ganglienblockade 3. vagale Erregung und 4. die periphere Vasodilatation.

Schon 1957 hatte BURN u. Mit. (37) den Blutdruckabfall einer ganglienblockierenden Wirkung des Halothans zugeschrieben. Heute ist man sicher, daß der ganglionären Blockade keine quantitativ bedeutsame Rolle bei der Beeinträchtigung kardiovaskulärer Funktionen zukommt, obwohl eine mögliche unspezifische Hemmung der ganglionären Übertragung wegen der Halothan-Wirkung auf praktisch alle erregbaren Strukturen des Organismus nicht vollständig ausgeschlossen werden kann (155).

Ähnlich gering erscheint die Bedeutung des parasympathischen Nervensystems hinsichtlich der kardiovaskulären Wirkung des Halothans zu sein. Wenn überhaupt, so konnte nur eine sehr geringe Wirkung von Atropin und chronischer Denervation auf die durch Halothan veränderten Kreislaufgrößen erzielt werden (155).

Es bleiben also zwei Faktoren, die in erster Linie für die Blutdrucksenkung unter Halothan verantwortlich sind: die Veränderung des peripheren Gefäßwiderstandes und der direkte negativ inotrope Effekt des Herzens (155, 280). UNSELD und CLAUBERG (280) schätzen den Einfluß der Vasodilatation infolge partieller Blockade der Alpha-Rezeptoren der Gefäße durch Halothan dabei höher ein. Zu bedenken wäre dabei allerdings die mögliche kompensatorische Wirkung prämedizierter Drogen oder gleichzeitig zugeführten Stickoxyduls durch Überwiegen der Aktivität des sympathischen Nervensystems (155, 255). Zum anderen ist die vasodilatatorische Wirkung des Halothans auch nicht einheitlich. Werden auch die Gefäße der Skelettmuskulatur dilatiert, so konnten EPSTEIN u. Mit. (86) keine Veränderungen der Gefäße im Splanchnikus-Bereich und in der Niere feststellen.

Die direkte Myokarddepression des Halothan wurde zunächst in vitro

an Papillarmuskelpräparaten gezeigt. GOLDBERT und ULLRICK (109) fanden eine deutliche Abhängigkeit von der angewandten Konzentration. Bei der klinisch üblichen Halothan-Konzentration von ca. 0,8 Vol-% fanden die Autoren eine Abnahme der Kontraktionsfähigkeit von 30%. PRICE u. Mit. (217) geben allerdings zu bedenken, daß die narkosebedingte Myokarddepression durch hormonale und nervale Einflüsse am intakten Organismus modifiziert werden kann und die in vitro erhobenen Befunde nicht auf das Herz in vivo übertragbar sind.

Die gleichen Autoren (217) stellten daher Versuche über die myokardiale Wirkung von Halothan beim Menschen an. Eine Dosierung von 1,0 Vol-% bewirkte eine Depression der Myokardkontraktilität um nur 13%. Die Diskrepanz gegenüber den in vitro gefundenen 30% Kontraktilitätsverlust wird mit der im gesunden Organismus gleichzeitig stattfindenden Katecholaminausschüttung erklärt.

GOLDBERG äußerte 1968 -wie bei NGAI (207) erwähnt- die Vermutung, daß die myokarddepressive Wirkung des Halothans indirekt durch den Schwund der ATP-ase-Aktivität der Myofibrillen und eine verringerte intrazelluläre Calciumkonzentration an den für die Aktin- und Myosin-Bindung entscheidenden Stellen bedingt ist.

Hämodynamisch folgt dem negativ inotropen Effekt die Verminderung des Schlagvolumens, um so mehr als der gesenkten Myokardkraft ein unveränderter Aortenstromwiderstand entgegenwirkt (102). Die Höhe des Abfalls korreliert auch hier wieder direkt mit der alveolären Halothan-Konzentration. PRYS-ROBERTS u. Mit. (219) zeigten in Hundeversuchen ein direkt proportionales Absinken des Schlagvolumens zur Verminderung der Kontraktilität des Herzmuskels bei konstantem Herzschlag. Aus der Beobachtung, daß die Kraft, die auf das Blut einwirkt und das Bewegungsmoment, das sich während der frühen Phase der Kammeraustrübung auf das Blut überträgt, herabgesetzt sind, schließen die Autoren, daß die verminderte Myokardkontraktilität nicht die Kammerfüllung, sondern die Kammerentleerung verschlechtert. So kann man nun in der Verkleinerung des Herzschlagvolumens, bedingt durch die Herabsetzung der Myokardkontraktilität die Ursache der arteriellen Hypotonie während einer Halothan-Anästhesie sehen (219).

Zu einem ganz anderen Ergebnis hinsichtlich des Herzschlagvolumens kommen SHINDZAKI u. Mit. (245). Sie glauben aus bei Menschen gefundenen Ergebnissen schließen zu können, daß das verringerte Herzschlagvolumen eine Antwort des homöostatischen Regelkreises auf den reduzierten O_2 -Bedarf darstellt. Damit stellen sie die Hypothese auf, daß das Herz funktionell intakt bleibt, wie an der Reaktion bei unterschiedlicher Anforderung gesehen werden kann.

Das Verhalten des O_2 -Verbrauches an isolierten, schlagenden Rattenherzen wurde von DUDZIAK (76) untersucht. Der O_2 -Verbrauch nahm unter der Wirkung von 15 mg% Halothan in der Perfusionsflüssigkeit deutlich ab. Aus einem gleichfalls am stillgestellten Herzen verringerten O_2 -Verbrauch wurde auf eine primäre Depression des Stoffwechsels geschlossen. Die Untersuchungen lassen vermuten, daß Halothan eine elektromechanisch entkoppelnde Wirkung hat, da der Effekt durch hohe Calcium-Konzentrationen aufgehoben werden konnte, Für diese Vermutung spricht auch das Fortbestehen der elektrischen Aktivität, dargestellt im direkt abgeleiteten EKG, am durch Halothan stillgelegten Herzen.

SOGA und BEER (260) heben den niedrigen O_2 -Verbrauch unter Halothan-Narkose hervor und verweisen auf die dadurch erheblich längere Ischämietoleranz. Die letztgenannten Autoren gehen soweit, daß sie unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Wirkung auf die Myokardkontraktilität und den myokardialen Sauerstoffverbrauch die Anwendung einer Halothan-Narkose an geschädigten Herzen nicht nur für unbedenklich, sondern sogar für ratsam halten.

Eine der auffälligsten Kreislaufnebenwirkungen des Halothans, die negative Chronotropie wurde bisher noch nicht angesprochen. Widersprüchliche Befunde erlauben bisher noch keine eindeutige Aussage über die Ursache der Frequenzsenkung, die mit steigender Halothan-Konzentration zunimmt (271). MORROW u. Mit. (193) glauben nach ihren Versuchen an eine direkte Einflußnahme von Halothan auf das Myokard und schließen eine Wechselwirkung mit dem vegetativen Nervensystem aus. RAYNOLD u. Mit. (224) entdeckten einen negativ chronotropen Effekt von Halothan auf die Fasern des sinuaurikulären Knotens, der durch Atropin nicht ausgeschaltet werden kann. In vitro konnte sogar

ein völliges Sistieren der elektrischen Aktivität der Knotenfaser erreicht werden.

Andere Autoren (22) führen den negativ chronotropen Effekt auf eine Ganglienblockade zurück. MAHAFFEY u. Mit. (170) hingegen beobachteten eine Abschwächung der negativen Chronotropie durch Atropin, was auf eine Stimulation des Parasympathikus durch Halothan hindeutet. Eine Verminderung der Frequenz am isolierten, schlagenden Rattenherz war für DUDZIAK (76) demgegenüber ein Grund den N.vagus als Ursache der Bradykardie auszuschließen. GERSH und PRYS-ROBERTS (103) fanden eine Verminderung der spontanen Herzfrequenz bei sympathektomierten und vagotomierten Hunden. Sie halten eine direkte Wirkung auf den sino-atrialen Schrittmacher für wahrscheinlich. Wegen der bestehenden Unklarheit prüften GÖTHERT und TUCHINDA 1972 (106), ob der negativ chronotrope Effekt des Halothans auf einer Vagusstimulation, einer Hemmung des sympatho-adrenalen Systems, einer direkten Wirkung auf das Myokard oder auf der Summe aller 3 Faktoren beruht.

Die Autoren schalteten das vegetative Nervensystem ganz oder teilweise mit verschiedenen Methoden aus. So wandten sie Pharmaka an, die den Sympathikus oder Parasympathikus zu hemmen vermögen, oder in anderen Versuchen chirurgische Methoden. Als Versuchstiere dienten juvenile Ratten wegen ihrer sehr hohen Herzfrequenz. Schließlich kamen die Autoren zu dem Ergebnis, daß an der Entstehung des negativ-chronotropen Effektes von Halothan 3 Faktoren beteiligt sind: 1. die Hemmung der Katecholaminfreisetzung aus dem Nebennierenmark und den sympathischen Nervenendigungen. 2. eine Stimulation des Parasympathikus und 3. ein direkter Einfluß auf das Myokard.

Wenn, wie oben dargestellt, das Schlagvolumen und die Herzfrequenz absinken, muß auch das Produkt beider Faktoren, das Herzminutenvolumen, vermindert sein. Dieser Befund wurde übereinstimmend von mehreren Autoren erhoben (292, 237, 9).

Die Wirkung von Halothan auf den Rhythmus der Herzaktion wird all-

- -

gemein weniger stark beachtet. VANAGIDE u. YAMAMURA (301) beobachteten bei 4 Katzen speziell im Halbschlaf bei oberflächlicher Narkose (0,5% Halothan in reinem O_2) Arrhythmien. Schon bei einer Erhöhung der Anästhetikakonzentration auf 1% Halothan und den Übergang von Halbschlaf in tiefe Narkose kamen Herzarrhythmien nicht mehr vor. Auch klinische Versuche zeigten verschiedenartige Arrhythmien unter Halothan-Narkose. Meist bestanden sie nur vorübergehend, traten aber während chirurgischer Manipulation bei oberflächlicher Narkose und Hyperkarbie auf. Den Zusammenhang mit der CO_2 -Konzentration erkannten auch STOFF-REGEN u. Mit. (271). Sie betonen, daß der mit steigender Halothan-Konzentration zunehmend bradykarder werdende Puls unter der Vor-aussetzung der CO_2 -Elimination bis zum Herzstillstand regelmäßig bleibt. SKOVSTED u. Mit. (246) bestätigen die Aussage mit Ergebnissen aus Katzenversuchen. Nur 2 von 6 Katzen zeigten während Halothan-Narkose vor Verabreichung von CO_2 Arrhythmien, die bei den anderen Tieren erst nach 2,5 bzw. 5% CO_2 -Gabe auftraten. FUKUSHIMA (98) nennt bei Erwachsenen einen Mittelwert, für den Pa_{CO_2} von 86 mmHg und einen pH von 7,10, bei dem es zu ventrikulären Arrhythmien kommt. BLACK (24) fand bei Kindern einen Grenzwert zwischen 104 und 150 mmHg Pa_{CO_2} , ab dem unter Halothan ventrikuläre Arrhythmien registriert werden. Unter heutigen Narkosebedingungen mit strenger, sorgfältiger Überwachung der Atmung, dürfte kaum eine so hochgradige Hyperkarbie entstehen können.

Halothan senkt, wie oben erwähnt - den totalen peripheren Widerstand. SCHLOBOUM u. Mit. (237) stellten eine Abnahme des totalen peripheren Widerstandes um 80% gegenüber einem Ausgangswert fest. WYLER u. Mit. (300) kamen nach Versuchen mit Kaninchen hingegen zu dem Schluß, daß Halothan wohl die Gesamtdurchblutung senkt, nicht aber den peripheren Widerstand. KIRCHNER (150) unterscheidet zwischen der Wirkung einer leichten und einer tiefen Halothan-Narkose. Die oberflächliche Narkose mit Halothan schafft, seinen Studien zufolge, keine Änderung des Blutvolumens, vorausgesetzt, der arterielle Druck entfernt sich nicht mehr als 10% von seinem Mittelwert. In tiefer Halothan-Narkose sinkt das Blutvolumen um

um durchschnittlich 14,5%, verbunden mit einer durchschnittlichen Abnahme des arteriellen Mitteldruckes von 28,4%. Diese Ergebnisse sind am Ende der Narkose reversibel. Es handelt sich dabei nach KIRCHNER um keine echten Verluste, sondern um eine Blutverteilungsstörung, woraus sich mit zunehmender Narkosedauer und -vertiefung eine schwere Störung der Mikrozirkulation mit nachfolgender Hypoxydase entwickeln kann. Eine bei Normo- und sogar Hypothermie, sowie kontrollierter Hypotonie beobachtete metabolische Azidose kann damit erklärt werden.

WYLER und WISSER (300) können diese Befunde nach ihren Kaninchenversuchen nicht bestätigen. Sie fanden die Durchblutung der meisten Organe im gleichen Maße vermindert, wie das Herzschlagvolumen. Eine deutlich sichtbare Neuverteilung des Blutes, wie sie bei niederen Herzschlagvolumina anderer Ursache gesehen wird, war von ihnen nicht festzustellen. Die hauptsächlichlichen Herzkreislaufwirkungen von Halothan liegen daher für WYLER und WISSER bei der Schwächung des Myokards und der Hemmung der Gefäßreflexe.

Jedoch scheint Halothan nicht das Gefäßbett eines jeden Organes zu erweitern. Die Zunahme des zerebralen Blutflusses parallel zur Abnahme des zerebralen Gefäßwiderstandes wurde oben besprochen.

Für die Koronarien scheinen andere Regeln zu gelten. Bei Hunden wurden angiographisch die kardiovaskulären Auswirkungen von Halothan untersucht (4). 2% Halothan in 5 l Sauerstoff sorgten für eine oberflächliche Narkose. In 15-minütigem Abstand begann man 1/4 Stunde nach Narkoseeinleitung mit der Koronarangiographie. Die Koronargefäße reagierten auf Halothan stets mit Konstriktion, die mit der Dauer der Anästhesie zunahm. WOLF u. Mit. (298) sehen die Reduktion der myokardialen Kontraktionskraft, die Verminderung der kardialen Leistung und des myokardialen O_2 -Verbrauches, in der auch von ihnen verifizierten Konstriktion der Koronargefäße begründet. Die durch Halothan verursachte Herzkranzgefäßverengung führt jedoch nicht zu myokardialer Hypoxie. Vielmehr tritt die koronare Vasokonstriktion als autoregulatorischer Mechanismus in Kraft, um eine "unnötige" Hyperfusion zu verhindern, solange die Herzleistung und der O_2 -Verbrauch herabgesetzt sind.

Einen vollkommen entgegengesetzten Bericht liefert DUDZIAK (75) über die Halothan-Wirkung auf die Koronargefäße von isolierten Rattenherzen. Hier wurde eine Dilatation festgestellt, die abhängig von der Halothan-Konzentration ist. Diese Gegenstimme datiert von 1966, während die beiden zuvor zitierten anderslautenden Arbeiten erst 1972 verfaßt wurden, was nicht heißen soll, daß der "letzte Schrei" auch immer der am längsten zu hörende sein muß.

Zum Abschluß dieses Kapitels soll noch auf 2 Faktoren eingegangen werden, die die allgemeine kardiovaskuläre Depression des Halothans mildern: die Dauer der Narkose und die spontane Ventilation. EGER u. Mit. (80) untersuchten 15 Freiwillige unter den Bedingungen der konstanten arteriellen CO_2 -Spannung und konstanter Körpertemperatur. Nach 1 Stunde Halothan-Narkose registrierte man eine Depression des Herzminutenvolumens, des Schlagvolumens, des arteriellen Druckes, der Minuten- und Schlagarbeit des linken Ventrikels und der myokardialen Kontraktilität, sowie der Muskeldurchblutung und des O_2 -Verbrauches des gesamten Körpers. Der mittlere Druck des rechten Vorhofes nahm zu. Der totale periphere Widerstand und die Pulsfrequenz blieben unverändert.

Nach 5-stündiger Narkosedauer kehrten mehrere Werte auf die Ausgangsrate im Wachzustand zurück oder lagen sogar darüber. Hierzu gehörten: HMV, Schlagvolumen, Arbeit des linken Ventrikels und Schlagarbeit, myokardiale Kontraktilität, Muskeldurchblutung und mittlerer Druck des rechten Vorhofes.

Der totale periphere Widerstand fiel ab und die Pulsfrequenz stieg mit zunehmender Narkosedauer. Einen ähnlichen Einfluß berichten BAHLMAN u. Mit. (9) von der spontanen Ventilation, die in ihren Versuchen die Depression auf das kardiovaskuläre System bei Halothan-Narkosen verringerte. Die Werte für HMV, Pulsfrequenz, mittlere arterielle Blutdruck, Arbeit des linken Ventrikels, Myokardkontraktilität und Muskeldurchblutung lagen unter spontaner Ventilation alle höher als unter kontrollierter Ventilation. Mit zunehmender Dauer der Narkose kam es unter diesen Bedingungen sogar zu einer kardiovaskulären Stimulation. HMV, Pulsfrequenz,

Minutenarbeit des linken Ventrikels und die Myokardfunktion nahmen im Verlauf von 5 Stunden Narkose um 20-40% zu, während der totale periphere Widerstand und der mittlere Druck des rechten Vorhofes abnahmen.

4. Wirkung auf Respirationstrakt und Atmung

Halothan ist wie andere potente Anästhetika atemdepressiv. Frühe klinische Beobachtungen und neuere quantitative Studien bei Tieren und Menschen machten diese Wirkung deutlich (207). HORATZ und SCHUHMAN (129) widersprechen in ihrem Katalog der Vorteile von Halothan mit der lapidaren Bemerkung: "keine Atemdepression" allerdings der sonst allgemein verbreiteten Auffassung. Möglicherweise beruhen die Ergebnisse von HORATZ und SCHUHMAN auf Versuchen mit nur oberflächlicher Narkose, bei der die Atmung noch unverändert bleiben kann. Während der tieferen Narkosestadien wird die Atemfrequenz jedenfalls gesteigert. Die bei der Frequenzzunahme zu erwartende Steigerung des Atemminutenvolumens kommt infolge gleichzeitiger erheblicher Verminderung des Atemzugvolumens nicht zustande. Insgesamt resultiert eine Abnahme der alveolären Ventilation, während die Totraumbelüftung erhöht ist. Die Atmung wird also unökonomisch und kann insuffizient werden (280).

WEIB u. Mit. (292) registrierten die sich in Atemfrequenzzunahme und Atemvolumenabnahme manifestierende Depression der Atmung bei einer Halothan-Konzentration von 1,3%. Die Halothan-Konzentration muß jedoch unbedingt im Zusammenhang mit der arteriellen CO_2 -Spannung gesehen werden. Die Atemdepression während der Halothan-Narkose scheint mit einer verringerten allgemeinen zerebralen Aktivität und / oder einer spezifischen Depression der Atmungskontrollmechanismen einherzugehen (207). HÜGIN (134) spricht von einer zentralen Atemdepression. Während spontan eingeatmeter 1-1,5% Halothan stellt sich ein durchschnittlicher Pa_{CO_2} von 47 mmHg ein. Ein Absinken des Pa_{CO_2} auf 41 mmHg führt zu Apnoe. Bei 2-2,5% Halothan beträgt der Ruhe- Pa_{CO_2} 54 mmHg während die apnoische Schwelle nun bei einem Pa_{CO_2} von 47 mmHg liegt.

HICKEY u. Mit. (125) sahen während einer Halothan-Narkose unter Spontanatmung einen Anstieg der apnoischen Schwelle und des Pa_{CO_2}

um 9 mmHg. Die Halothan-Konzentration in der Ausatemungsluft stieg gleichzeitig von 1 auf 1,5%. Die bisherigen Ergebnisse weisen daraufhin, daß bereits 1,5% Halothan eine kritische Konzentration bedeuten. Halothan sollte deshalb unter 1,5% und in Kombination mit anderen Anästhetika - bevorzugt N_2O -, annähernd 50% O_2 und mit Muskelrelaxantien verwendet werden (292), (280).

Die Atmungsgröße, die normalerweise durch zahlreiche physikalische, chemische und nervöse Einflüsse bestimmt wird (280), unterliegt nach FINK u. Mit. (91) bei der unter Halothan herabgesetzten zentralen Aktivität fast ausschließlich der chemischen Steuerung. Die Schwelle der Ansprechbarkeit auf CO_2 ist während der Narkose jedoch erhöht. FINK u. Mit. (91) haben dies anhand elektromyographischer Ableitungen der Zwerchfellaktivität nachgewiesen. Je höher die angewandte Halothan-Konzentration, desto höhere CO_2 -Spannungen waren erforderlich, um die durch Hyperventilation vorübergehend ausgeschaltete Zwerchfellaktivität wieder in Gang zu bringen. Daraus war zu schließen, daß die anästhetische Depression der zentralen Atemregulation für die verminderte alveoläre Ventilation während der Narkose verantwortlich ist. DROH u. Mit. (73) erklären die atemdepressorische Wirkung von Halothan nach ihren Versuchen hingegen als einen peripheren Effekt, ohne daß es der zusätzlichen Beeinflussung des Atemzentrums bedarf. Sie sehen die Ursache für das Absinken des Atemzugvolumens in der Blockierung der synaptischen Erregungsübertragung an den motorischen Vorderhornzellen des Reflexbogens und am peripheren motorischen Neuron.

Der Anstieg der Atemfrequenz ist nicht leicht zu erklären. CESSI u. Mit. 1963 (nach 207) und COLERIDGE u. Mit. 1968 (58) nahmen nach ihren Tierversuchen an, daß Halothan über eine Sensibilisierung der pulmonalen Dehnungsrezeptoren die Tachypnoe bedingt. NGAI (207) zeigte jedoch, daß sich nach beiderseitiger Vagotomie während einer tiefen Halothan-Narkose immer noch eine Tachypnoe entwickeln kann. Weitere Anstrengungen die Ursache der Tachypnoe darzustellen verliefen ergebnislos. Aller Wahrscheinlichkeit nach kann jedoch eine Sensibilisierung der Lungenrezeptoren und eine Aktivierung des Hering-Breuer-Reflexes für die beobachtete Tachypnoe nicht verantwortlich gemacht werden.

PASKIN u. Mit. (212) zeigten nämlich, daß dieser Reflex beim Menschen praktisch keine Rolle spielt, da die Lungenblähung nicht wie erwartet zu einer Atmungshemmung führt.

Halothan irritiert den oberen Respirationstrakt nicht. Halothan unterdrückt den Hustenreflex. CALVERT u. Mit. (39) fanden den Hustenreflex bei einer Blutkonzentration zwischen 6 und 13 mg% Halothan unterdrückt. Geringer lag dieser Wert, 5-8 mg%, wenn N_2O dem Halothan beigegeben wurde. Die Hustenunterdrückung ist sicherlich eine wünschenswerte Eigenschaft während jeder Anästhesie. Ähnlich vorteilhaft ist auch die relaxierende Wirkung des Halothans auf die glatte Muskulatur des Tracheobronchialbaumes (134). Eine durch intravenös verabreichtes Histamin oder vagale Stimulation provozierte Bronchokonstriktion, konnte durch Halothan aufgehoben werden. (126) Kliniker erkannten diese Halothan-Eigenschaft und nutzten sie zur Linderung von Bronchialspasmen während der Narkose.

HICKEY u. Mit. (124) untersuchten 1973 das Verhalten der funktionellen Residualkapazität (FRC) und der alveolärarteriellen O_2 -Spannungsdifferenz ($A-aO_2$) unter Halothan an 16 Patienten. Nach 1 Stunde Narkose (1% Halothan in der Ausatemungsluft) war die FRC auf 81% des Kontrollwertes im Wachzustand abgesunken, während die $A-aO_2$ von einem präoperativen Wert von 145 mmHg auf 232 mmHg angestiegen war. Die Abnahme der FRC verhält sich also umgekehrt proportional zu der Änderung der $A-aO_2$ ($r=0,63$, $P/0,01$). Dicke Patienten und jene mit niedriger präoperativer Sekundenkapazität, hatten die größte Abnahme der FRC. Daraus schlossen die Autoren, daß, obwohl die FRC und die $A-aO_2$ entgegengesetzte Änderungen zeigen, eine sichere Voraussage eines Parameters bei Vorliegen des anderen nicht möglich ist.

5. Wirkung auf Leber

Vor den klinischen Prüfungen wurden die möglichen Wirkungen von Halothan auf die Leber von RAVENTOS sorgfältig untersucht. Die verschiedensten Arten akuter und chronischer Expositionen anästhetischer Dosen von Halothan ließen damals (1956) keine funktionelle oder morphologische Veränderungen deutlich werden.

In den 60-er Jahren verdächtigte jedoch eine Anzahl klinischer Berichte Halothan der postoperativen Leberschädigung. Zahllose dieses Problem betreffende neue Untersuchungen waren die Folge. Keine Arbeit bezichtigt Halothan der uneingeschränkten Lebertoxizität. Vielmehr werden verschiedene Imponderabilien genannt, unter denen es zu meist reversiblen Leberveränderungen kommt. Entscheidend ist in jedem Fall die Konzentration von Halothan und die Dauer der Exposition.

CLAUBERG (53) stellte bei einmaliger Anwendung in 4-stündigem Gruppenversuch mit 1 bzw. 0,8% Halothan eine leichte Erhöhung der Fermentwerte fest. Für länger dauernde Halothan-Narkosen legt der gleiche Autor die Grenze der eben noch tolerablen Konzentration bei Tieren auf 1,5% fest. Diese Werte riefen bei 4-stündiger Narkose erhebliche Fermenterhöhungen hervor, die sich langsam wieder normalisierten. Eine weitere Steigerung auf 2%, brachte die ersten Todesfälle. Bei 2,5% überlebten nur noch die wenigsten Tiere (Ratten). Histologisch fand man bei den verstorbenen Tieren neben vakuolisiertem Cytoplasma, fleckförmigen Hyperämien, pyknotischen Kernen, stärkere, vorwiegend periphere Verfettung und gelegentlich auch herdförmige Nekrosen. Der Autor weist nachdrücklich darauf hin, daß derartige Leberparenchymveränderungen bei Halothannarkosen nur bei bewußter und gewollter Überdosierung gefunden wurden. Eine genaue Dosierung ist zur gefahrlosen Anwendung von Halothan demnach oberstes Gebot.

So schreiben CORSEEN u. Mit. (61), daß Halothan bei in der Klinik verwendeter Konzentration nicht zytotoxisch sei. Bei Konzentrationen, die in tiefer Narkose erreicht werden, kann es höchstens zu leicht reversiblen zytologischen Veränderungen wie Vakuolisierung oder hydropischer Schwellung kommen. Lediglich bei exzessiver Konzentration kommt es zu irreversiblen Zellschäden.

Die histologische Untersuchung der Lebern von 30 Ratten, die ein Narkosegemisch von 4 Liter O_2 /min. mit 1,0% Halothan erhalten hatten, zeigte eine geringfügige herdförmige Verfettung der Leberzellen, nicht jedoch bei allen Tieren und von so minimalem Ausmaß, daß die Autoren (119) sie praktisch für vernachlässigbar

halten. Außerdem wurde eine deutliche Vermehrung und Schwellung der v. Kupfferschen Sternzellen sowie Einzelnekrosen und Gruppennekrosen gefunden. Eine nennenswerte Aktivierung des Bindegewebes fand sich nicht. Bei Tieren, die erst 2 Wochen nach Versuchsende getötet wurden, sah man eine weitgehende Rückbildung aller genannten Befunde. Die elektrophoretischen Untersuchungen nach Halothan-Narkosen ergeben auch nur geringe und zudem unterschiedliche Veränderungen. HARTUNG u. Mit. (119) fanden normale Befunde für sämtliche Globuline und einen geringgradigen Anstieg der Albumine, während PINTER und TEKES (216) einen unveränderten Albuminspiegel bei einer Serumgesamteiweißverminderung und Verschiebung der Globulinfraction - signifikant in der β -Fraktion registrierten. Das Fehlen speziell der γ -Globulinveränderung spricht gegen eine hepatozelluläre Schädigung, wie auch der nur geringe Anstieg der GPT von 6,0 auf 8,7 mU/ml, wobei auch dieser Wert nach 14 Tagen wieder auf 6,3 mU/ml abgefallen war (119). PINTER und TEKES (216) konnten in histologischen Untersuchungen keinen wesentlichen Unterschied in der Leber von narkotisierten und nicht narkotisierten Tiergruppen nachweisen.

RITTMAYER und SCHILLING (225) führten der Leber hohe Halothan-Konzentrationen durch Resorption gasförmigen Halothans über die Dünndarmserosa ohne wesentliche Vertiefung der Allgemeinnarkose zu. Unter diesen Versuchsbedingungen konnten die Autoren nach ein- und zweimaliger Perfusion keine Leberschädigung nachweisen, auch nicht bei Tieren mit vorgeschädigter Leber.

Nach wiederholten Halothan-Narkosen konnten WEDEKIND und ENDRES (294) an 5 Patienten klinisch und diagnostisch keine Leberschädigung feststellen, trotz teilweise erheblicher zusätzlicher Belastung der Patienten durch häufige Bluttransfusionen, Operationsstress und -dauer, sowie Verbrennungsstress. Auch SCHWEIKERT und KOPFFHAMMER (240) sahen an der Leber von mehrfach halothannarkotisierten Hunden keine Veränderungen, weder Leberzellnekrosen, noch das reversible Bild der vakuoligen Veränderungen, noch Stauungsstraßen oder Epithelveränderungen. Selbst die kritischen Situationen einer hypoxydotischen Stoffwechsellaage oder einer Röntgen-

ganzkörperbestrahlung mit nachfolgender herabgesetzter Regenerationsfähigkeit vermochten es nicht, lichtmikroskopisch sichere pathologisch-histologische Veränderungen der Leber nach Halothan-Narkosen entdecken zu lassen.

Die Frage der Leberdurchblutung und der O_2 -Sättigung der Leberzelle ist sicher ein wesentlicher Faktor für den Funktionszustand des in der Operationsphase besonders beanspruchten Organes. PICHLMAYR u. Mit. (215) registrierten bei Untersuchungen an Menschen ein von HMV und Blutdruck unabhängigen Abfall der Leberdurchblutung während Narkose und Operation - 30% in Narkose und zusätzlich 20% eine Stunde nach Operationsbeginn -, der in der postoperativen Phase noch längere Zeit andauerte. Aber nicht nur die Leberdurchblutung sinkt ab, sondern auch die O_2 -Spannung und O_2 -Sättigung im portalen Blut, wie KÜNZLI und MIYAMOTO (156) an 5 Patienten während einer Oberbauchlaparatomie unter Halothan direkt feststellten. Durch Erhöhung der arteriellen O_2 -Spannung durch eine O_2 -Anreicherung auf 50% im Atmungsgemisch, gelang es diese reduzierten Werte im Pfortaderblut zu kompensieren. In einer Kontrollgruppe mit ausschließlich N_2O/O_2 -Narkosen ohne Halothan-Zusatz blieb die erwähnte Depression der portalen O_2 -Werte aus. Inwieweit den reduzierten O_2 -Werten eine klinische Bedeutung beizumessen ist, bleibt noch ungewiß. Bei gleichzeitig bestehender Hypoxie und Hypotonie ist eine ungünstige Wirkung dieses Halothan-Effektes jedoch gut denkbar. HORATZ und SCHUHMAN (129) halten eine Lebertoxizität bei unzureichender O_2 -Zufuhr daher auch für möglich. RAUEN (220) hält nach dem Studium vieler Arbeiten den O_2 -Mangel für die Leberzelle mit großer Wahrscheinlichkeit für den wichtigsten Faktor in der Ausbildung von Leberschäden. Für die Entstehung des O_2 -Mangels für die Leberzelle gibt RAUEN mehrere Möglichkeiten wieder: ungenügender O_2 -Gehalt des Blutes infolge mangelnder Lungenventilation, verminderte O_2 -Zufuhr zur Leber infolge Kreislaufversagens oder erhöhter Bedarf der Leber an O_2 , zum Beispiel durch forcierten Fremdstoffmetabolismus oder bei Hyperthyreoidismus. Bedeutungsvoll für die Entstehung des Leberschadens ist demnach letztlich die O_2 -Tension in der Umgebung der Leberparenchymzelle und nicht der aktuelle O_2 -Gehalt im Blutvolumen.

Um endlich Klarheit über die dem Halothan angelasteten Nebenwirkungen und die fast ebenso häufig geäußerte Unbedenklichkeit der Halothan-Narkose zu bekommen, regte die American Society of Anesthesiologists (ASA) eine umfassende Untersuchung an. Unter aktiver Mithilfe aller U.S.-Bundesgesundheitsinstitutionen und unter Oberaufsicht der Food and Drug Administration (FDA), sowie des National Research Councils der National Academy of Sciences führte ein Team von über 100 Ärzten verschiedener Fachrichtungen die umfassendste und exakteste Retrospektivstudie auf dem Gebiet der Anästhesie durch, die "National Halothan Study" (35). 10171 Autopsieprotokolle nach insgesamt 856 545 Anästhesien - wobei in ungefähr 30% Halothan angewendet wurde - waren die Grundlage der Studie. Eine Lebernekrose unterschiedlichsten Schweregrades wurde in 222 Fällen gefunden: 82 massive, 115 mittlere und 25 geringgradige. Ein multidisziplinäres Kollegium begutachtete die anamnestischen, klinischen und pathologisch-anatomischen Daten und Befunde der Fälle mit schwerer und mittlerer Nekrose zur Klärung der Ursache. Das Gremium wußte dabei nicht, welches Anästhetikum jeweils angewendet worden war. In der Mehrzahl der Fälle wurden andere Gründe als das Anästhetikum für die Leberschädigung verantwortlich gemacht. Dazu gehörten: Schock, prolongierte Anwendung von vasopressorischen Substanzen, Sepsis, schwere und langdauernde Herzinsuffizienz, sowie präexistente Lebererkrankungen. Übrig blieb eine kleine Zahl ungeklärter Fälle: 9 massive und 10 mittlere Leberzellnekrosen. 7 der 9 schweren Fälle hatten zuletzt Halothan, 1 Cyclopropan, 1 Äthylen erhalten, 5 waren in den letzten 6 Wochen schon einmal oder öfter anästhesiert worden, wobei 4 der 5 zuletzt, und mindestens einmal, Halothan erhalten hatten. 7 der 10 Fälle mit mittlerer Nekrose erhielten ebenfalls Halothan-Narkose, 2 Äther und 1 N₂O (35). Nach der klinischen und pathologischen Auswertung muß man den Anästhetika eine ursächliche Beteiligung an den "ungeklärten" Leberschäden anlasten. Allerdings konnten die Pathologen kein eindeutiges dem Halothan zuzuordnendes histologisches Veränderungsmerkmal feststellen. Die histologischen Läsionen glichen vielmehr denen bei schweren viralen und einigen durch Medikamente induzierten Formen der Hepatitis. Die Frage eines begleitenden Virusinfektes oder

der direkten Toxizität des Halothans blieb damit ungeklärt (35). Nach den klassischen Merkmalen für hepatotoxische Stoffe ist Halothan nicht in diese Gruppe einzureihen (207): die Leberschäden treten bei Tier und Mensch nicht regelmäßig auf, die verabreichte Dosis steht in keiner Beziehung zur Entwicklung einer Lebernekrose und die Latenzzeit bis zum Beginn der Symptome des Leberversagens variieren sehr stark, zwischen 1 und 28 Tagen.

Dennoch standen die meisten der "ungeklärten" Fälle von Leberzellnekrose der "National Halothane Study" in Verbindung mit einer Halothan-Narkose. Die Möglichkeit besteht also, daß Halothan in seltenen Fällen der auslösende Faktor für massive tödlich verlaufende Lebernekrosen ist, besonders wenn es mehrmals appliziert wurde.

Aber auch nach der "National Halothan Study" wurden eigene klinische Erfahrungen mit Halothan immer wieder mitgeteilt. So beobachteten LECKY und COHEN (163) bei einem Patienten nach einer erstmaligen Halothan-Narkose Fieber unbekannten Ursprungs, Anorexie und allgemeines Krankheitsgefühl. Trotz signifikanter Veränderungen der Leberenzyme (SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase waren 2 Wochen postoperativ erhöht) entwickelte sich kein Ikterus. Subjektive Beschwerden über Müdigkeit, Unwohlsein, Anorexie und Gewichtsverlust (20 Pfund) bestanden nahezu 2 Monate. 2 Wochen postoperativ konnten antimitochondriale Antikörper nachgewiesen werden, die 40 und 80 Tage später nicht mehr gesehen wurden. Ein anderer Test verlief 40 Tage postoperativ positiv. Man setzte das Blut des Patienten in vitro Halothan und Ethrane aus und bekam auf Grund einer Lymphozytentransformation in beiden Fällen eine positive Reaktion. Die Autoren sehen darin eine unspezifische Reaktion, resultierend aus einer Kreuzallergie gegenüber anderen halogenierten Kohlenwasserstoffen. 80 Tage nach der Operation wurden die Tests negativ.

1972 besteht für REED und WILLIAMS (221) auch noch kein Beweis, daß Halothan in anästhetischen Dosen einen direkten hepatotoxischen Effekt hat. Sie halten den hin und wieder auftretenden Le-

berschaden möglicherweise für vermittelt durch eine idiosynkratische Überempfindlichkeitsreaktion. Das Molekül von Halothan selbst ist wegen seiner geringen Größe, seinem Mangel an chemischer Reaktivität und der schwachen Löslichkeit im Wasser wahrscheinlich nicht in der Lage das eingeschlossene Antigen oder Hapten zu bilden. Aus diesem Grunde wird oft argumentiert, daß eine durch Halothan verursachte Hepatitis keine immunologische Reaktion sein kann. Für eine Sensibilisierungsreaktion sprechen auch die ungewöhnlich hohen Leukozytosen und Eosinophilien. Im angloamerikanischen Sprachgebrauch heißt diese Art der Leberschädigung durch sekundär wirkende Fremdstoffe "drug induced hepatic injury". Die Latenzperiode bis zur Manifestation ist stark variabel, sie schwankt zwischen 1 Woche und 4 Wochen postoperativ mit deutlich häufigerem Auftreten nach kürzerer Frist. Die auftretende Gelbsucht ist obstruktiv und / oder hepazellulär. Charakteristische Symptome, die allerdings nicht immer auftreten, sind Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Arthralgien. Die Symptome treten nur bei 0,01 - 0,1% der Individuen auf, die Fremdstoffe dieser Art zu sich nehmen (220). Die entscheidende Frage in diesem Zusammenhang ist die nach der Vorbestimmung der gefährdeten Patienten. Wird es eines Tages immunologische Tests geben, um diesen Personenkreis von der Halothan-Narkose auszunehmen? Oder gibt es am Ende doch genetische Störungen, die Abbauewege des Halothans öffnen, die zur Anhäufung toxischer Metabolite führen. Zukünftige Forschungen werden dies alles und weit mehr zu klären haben. Fallstudien alleine führen nie zu einem klaren Bild, sie können nur immer wieder auf das bestehende Problem hinweisen. Letztlich kann aber unter Berücksichtigung aller Eigenschaften des Halothans bis zur endgültigen Klärung wegen der selten auftretenden Leberschäden - seien sie nun direkt durch Halothan bedingt oder nicht - nicht auf die weitere Anwendung dieses Anästhetikums verzichtet werden (207).

6. Wirkung auf Niere

Die renalen hämodynamischen und exkretorischen Funktionen reagieren auf viele extrarenale Einflüsse. Außerdem hat die Niere die Fähigkeit zur zirkulatorischen Autoregulation.

BLACKMORE u. Mit. (25) untersuchten 1960 erstmals an Hunden die

Wirkung von Halothan auf die Nierenfunktion. Bei einer Halothan-Konzentration von 2 Vol-% stellte er einen signifikanten Abfall der glomerulären Filtrationsrate und des Nierenplasmastromes bei gleichzeitigem Abfall des Blutdruckes fest. Eine Reduzierung der Halothan-Konzentration auf 1,5 Vol-% ließ die beiden Parameter wieder auf den Ausgangswert unter gleichzeitigem Blutdruckanstieg anwachsen. Die Urinausscheidung blieb im Gegensatz zur glomerulären Filtrationsrate und dem Nierenplasmadurchfluß auch noch bei 1,5 Vol-% Halothan stark erniedrigt. 10 Minuten nach Ende der Narkose verstärkte sich die Urinausscheidung und erreichte bald wieder den Kontrollwert. Die Elektrolytexkretion wurde ebenfalls verändert: Natrium- und Chloridausscheidung sanken unter 2%-iger Halothan-Narkose, während die Kaliumexkretion zunahm.

BIHLER (20) beobachtete an 15 Kindern, die sich einer urologischen Operation unterziehen mußten, den Einfluß von Halothan auf die glomeruläre Filtrationsrate, Nierenplasmastrom und die Elektrolyt-ausscheidung. Der Harnfluß war während und nach der Narkose be-trächtlich. Die endogene Kreatininclearance fiel ab, erreichte aber die präoperativen Kontrollwerte am 1. postoperativen Tag. Die re-nale Natrium- und Chloridexkretion fiel unter der Narkose und blieb später niedrig. Während bei 1/5 der Kinder die Kaliumexkretion wäh-rend und nach der Narkose und Operation abfiel, zeigen die anderen 4/5 eine zunehmende Exkretion. MAZZ u. Mit. (174) führten ähnliche Untersuchungen mit 2 verschiedenen Halothan-Konzentrationen an 6 Patienten durch. Die Versuchsbedingungen waren durch die Prämedi-kation mit Morphinsulfat und Scopolamin jedoch beeinträchtigt. Die Urinausscheidung, die glomeruläre Filtrationsrate, der effektive Nierenplasmastrom und die Natriumexkretion waren bei allen Patienten, sowohl bei der niedrigen - 0,5 - 1,0 Vol-% -, als auch bei der hohen - 1,2 - 1,3 Vol-% - Halothan-Konzentration, herabgesetzt. Urinaus-scheidung und renale Natriumexkretion zeigten die stärksten Ver-änderungen. Sie fielen unter der oberflächlichen Narkose auf 43% des Kontrollwertes und bei der tiefen Narkose auf 38% ab. Die glo-meruläre Filtrationsrate sank auf 72 bzw. 56% und der effektive Nie-renplasmastrom auf 60 bzw. 48%.

Exaktere Versuchsbedingungen schufen DEUTSCH u. Mit. (70). Die Ver-suchspersonen wurden weder prämediziert noch einer Operation un-

terzogen. Zusätzlich erhielten sie Ethanol i.v. zur Hemmung des antidiuretischen Hormons. Das dadurch erzielte große Urinvolumen ist die Voraussetzung für eine genaue Clearance-Bestimmung. Unter diesen Bedingungen stellten die Autoren eine auf 81% gegenüber dem Ausgangswert gesunkene glomeruläre Filtrationsrate und einen um 28% gesunkenen effektiven Nierenplasmastrom fest. Ein deutlicher Anstieg des errechneten intrarenalen Gefäßwiderstandes um 41% und ein Anstieg der Filtrationsfraktion um 28% sind die Zeichen einer intraerenalen Vasokonstriktion unter Halothan. An Hunden zeigten AHLGREN und TRÄGARDT 1973 (3) demgegenüber im Angiogrammen eine Dilatation der renalen Präarteriolen unter Halothan-Narkose (2%).

Mit einer neuen Methode weisen NADJABADI und HUSE 1974 (204) noch einmal auf die unter Halothan verminderte Nierendurchblutung hin. Die Halbwertszeit-Methode hat den Vorteil, von der Urinausscheidung unabhängig zu sein. Die PAH-Halbwertszeit stieg unter Halothan von $15,86 \pm 1,89$ Minuten vor der Narkose auf $20,03 \pm 2,22$ Minuten während der Narkose. Die aus dem Anstieg der mittleren PAH-HWZ resultierende Verminderung der Nierendurchblutung betrug 26% gegenüber dem Ausgangswert. Proportional zur Einschränkung der Urinproduktion steigt das spezifische Gewicht des Harns an (204).

Alle genannten renalen Veränderungen müssen auf den Halothan-Einfluß zurückgeführt werden, unklar ist nur, ob es sich um eine direkte Wirkung auf die Niere oder um einen Sekundäreffekt über andere Mechanismen handelt. Der Abfall des Herzminutenvolumens und des Perfusionsdruckes können für die Veränderungen der Hämodynamik, der Wasser- und Elektrolytclearance verantwortlich gemacht werden. Die Zunahme des Filtrationsdruckes zeigte an, daß die intraerenale Autoregulation unbeeinflußt ist. Eine sehr interessante Beobachtung von DEUTSCH u. Mit. (203) ist die Tatsache, daß eine geringe intravenöse Zufuhr von Ethanol (weniger als 300 ml) die durch Halothan bedingte Antidiurese erheblich reduziert, was für eine direkte Hemmung der ADH- (=antidiuretic hormone) Sekretion spricht. DEUTSCH erklärt gleichzeitig die hämodynamischen Veränderungen mit dem Versuch der Niere die Reduktion des Perfusionsdruckes durch Vasokonstriktion zu kompensieren, um so die glo-

meruläre Filtration aufrechtzuerhalten. Andererseits könnte man sich auch eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems durch den erniedrigten Perfusionsdruck vorstellen. STARK (262) fand allerdings einen unveränderten Aldosteronspiegel unter Halothan-Narkose und **schließt** seinerseits wieder auf eine hämodynamische **intrarenale Reaktion**, womit der Kreis geschlossen wäre.

7. Wirkung auf Gastrointestinaltrakt

Halothan dämpft die Salivation und muköse Sekretion. Die gastrointestinale Motilität wird in Konzentrationen, wie sie zu oberflächlicher Anästhesie gebraucht wird, bei Hunden abgeschwächt (171). Tonus des Darmes und peristaltische Aktivität nahmen 2-5 Minuten nach Halothan-Gabe ab. Die Erholung innerhalb von 5-10 Minuten nach Ende der Narkose ist ebenso prompt. Die gleichen Autoren fanden einen Antagonismus von Halothan zu den Wirkungen von Morphin, Neostigmin, Acetyl- β -methylcholin und Barium auf die intestinale Motilität; Halothan muß also auch peripher angreifen können. Eine induzierte Veränderung der Rezeptorensensibilität der gastrointestinalen glatten Muskulatur stimmt mit der Wirkung von Halothan auf die glatte Muskulatur anderer Organe, wie Blutgefäße und Uterus überein. Ein Zusammenhang zwischen der Wirkung auf die gastrointestinale Motilität und dem seltenen Auftreten von Übelkeit und Erbrechen besteht nicht.

8. Wirkung auf verschiedene Substrate im Blut

Unter Halothan-Lachgas-Sauerstoff-Narkosen kommt es bis zu 2 Stunden nach der Narkose zu keinen wesentlichen Elektrolytverschiebungen im Serum. Der Blutzuckerspiegel steigt hingegen schon intraoperativ deutlich an und läßt bis 8 Stunden nach der Narkose eine stetige Erhöhung erkennen (293). Da bei der Halothan-Narkose eine Aktivierung der Glykogenolyse durch zusätzliche Katecholaminausschüttung - wie wir noch sehen werden - auszuschließen ist, muß für den Blutzucker-Anstieg eine Hemmung der Glykolyse angenommen werden (229). Postoperativ kommt es zu einer Retention von Natrium und Chlor, während Calcium und in besonderem Maße Kalium, verlorengehen. Die Urinmenge ist vermindert. Eine postoperative Flüssigkeits-

und Elektrolytzufuhr ist also notwendig. Strenge Überwachung des Blutzuckerspiegels erscheint besonders bei Diabetikern unentbehrlich (293). Bei HÜGIN (134) ist eine kleine Zusammenfassung der Halothan-Wirkungen nachzulesen. Die Leukozyten wurden unter Halothan leicht vermehrt beobachtet, was RUDDOLPH u. Mit. (229) mit einer kurzfristigen Mobilisierung aus dem RES erklären, zumal der Anstieg der Leukozyten rasch wieder abklingt. Die Blutungs- und Gerinnungszeit bleibt unbeeinflusst. Die Corticosteroide steigen nicht signifikant an, wogegen KIMURA u. Mit. (149) einen leichten aber deutlichen Anstieg des Plasma-Cortisol-Spiegels unter Halothan alleine und einen verständlichen stärkeren Anstieg nach Beginn der Operation berichten. Der Katecholamin-Gehalt des Blutes ist nach HÜGIN auffallend gering, was für HORATZ und SCHUHMAN (129) die Ursache der Vasodilatation ist. Nach Versuchen von GÜTHERT (107) mit isolierten Rindernebnieren hemmt Halothan sogar stark die Sekretionsleistung des Nebennierenmarkes.

In einer späteren Arbeit versuchen SCHMOLDT und GÜTHERT (258) den geringen Katecholamin-Gehalt des Blutes außer durch die verminderte Sekretion auch durch eine Abnahme der Katecholamin-Synthese zu erklären. Die in vitro gefundenen Hemmwerte waren allerdings so gering, daß sie in vivo wohl keinen Einfluß auf die Synthese haben dürften. GÜTHERT selbst bestätigt diese Vermutung durch die Feststellung, daß die Katecholamin-Konzentration in Herz und Nebenniere nach 1-stündiger Narkose bei Meerschweinchen und Ratten unbeeinflusst bleibt (108).

Auch der Fettstoffwechsel bleibt durch Halothan nicht unbeeinflusst. Infolge der Lipidlöslichkeit zeigt Halothan eine besondere Affinität zur Leber und zum Fettgewebe, die beide in der Regulation des endogenen Fettstoffwechsels eine bedeutende Rolle spielen. An der Fettzelle greift Halothan direkt und hormonell in den Fettstoffwechsel ein, während es an der Leberzelle eine gleichbleibende Abgabe von Lipiden und Lipoiden in das Blut verhindert (258). Die Verminderung von Cholesterin, veresterten Fettsäuren und Gesamtlipiden im Plasma kann dabei - nach TESCHKE und OEHMIG (272) - auf eine verminderte Syntheseleistung der Leber oder auf eine vermehrte hepatische Aufnahme von Lipiden und Lipoiden aus der Blutbahn zurückge-

führt werden. OLTHOFF und KUNZE (208) führen das Absinken des Cholesterinspiegels entweder auf eine verminderte Cholesterinsynthese aus Acetat auf Grund der Stoffwechselverminderung durch die Narkose zurück oder auf einen erhöhten Verbrauch des Cholesterins als Vorstufe der Nebennierenrindenhormone unter dem Narkosestress. RUDOLPH u. Mit. (229) schließlich halten die Senkung des Cholesterinspiegels lediglich für einen Verdünnungseffekt.

BENNIS und SMITH (17) verweisen auf eine Verringerung des antilipolytischen Effektes von Insulin nach Halothan-Verabreichung, was den Plasmafettspiegel eher ansteigen lassen müßte. Auch die durch Noradrenalin stimulierte Lipolyse soll sich nach Halothan ändern (17). Mehr in die Richtung der zuletzt genannten Autoren tendieren auch die Ergebnisse von MÄKELÄINEN u. Mit. (169). Nach einer 30-minütigen Narkose mit 2% Halothan waren die freien Fettsäuren im Plasma von Ratten deutlich vermehrt. Propranolol unterdrückte den halothanbedingten Anstieg der freien Fettsäuren. Sympathektomie und Nebennieren-Entrindung beeinflusste die Fettsäureveränderung kaum. Die durch Halothan angeregte Lipolyse erfolgt nach Meinung der Autoren hauptsächlich über eine direkte Wirkung auf die Beta-Rezeptoren.

Die Zahl der Erythrozyten, der Hämoglobingehalt und Hämatokrit wurden nach 40 Minuten Halothan-Narkose signifikant erniedrigt gefunden (229). Die gleichen Autoren beobachteten auch eine Abnahme des Gesamteiweißes und des Albumins, wozu sie keine Erklärung fanden. Die Ursache für die Abnahme der alkalischen Phosphatase führen die Autoren auf Vorgänge an Knochen oder auf eine beschleunigte Ausscheidung über die Gallenwege zurück. Die LDH zeigt unter Halothan leicht fallende, die GOT eine steigende Tendenz (229). Die Serum-Konzentrationen der harnpflichtigen Substanzen steigen an (229) durch die oben beschriebene Abnahme des Glomerulumfiltrates, des Nierenplasmastromes und des Harnvolumens während der Halothan-Narkose. Die vorübergehende Zunahme des Harnsäurespiegels läßt sich diesem Mechanismus zuordnen.

Verhinderung der Thrombozytenaggregation durch Halothan bei 7,5 Torr, läßt eine Veränderung der Oberflächeneigenschaften der Thrombozytenzellmembrane durch Beeinträchtigung ihrer Kohäsion vermuten (279).

9. Wirkung auf Säure-Basen-Haushalt

Nach HÜGIN (134) ist das Säure-Basen-Gleichgewicht hauptsächlich abhängig von einer adäquaten Lungenventilation. Einen Unterschied im Säure-Basen-Haushalt bei den Geschlechtern beobachteten UNSELD und CLAUBERT (280). Frauen zeigen demnach im Gegensatz zu Männern normalerweise eine ganz oder teilweise kompensierte respiratorische Alkalose. Die CO_2 -Spannung ist 2-4 mmHg, der Basenüberschuß ungefähr 1 mval/l niedriger als beim Mann, während der pH 0-0,02 höher liegt.

10. Wirkung auf Uterus und Schwangerschaft

Der Ruhetonus von Muskelzellen eines nicht graviden Uterus zeigte in vitro keine Veränderung. Spontankontraktionen dieser Muskelzellen wurde jedoch unterdrückt, vereinzelt schon ab 0,37% Halothan und vollständig bei 1,12% Halothan (196). Auf den graviden Uterus wirkt Halothan schnell relaxierend, wobei das Ausmaß der Depression von der Tiefe der Narkose abhängt. Der Effekt ist reversibel. Halothan ist damit ein geeignetes Mittel zur Dämpfung eines Wehensturmes und zweckmäßig bei Wendungen (134). Über die Sicherheit einer Halothan-Narkose bei geburtshilflichen Operationen gehen die Meinungen auseinander. Hinsichtlich der Neugeborenenendepression spielen Tiefe und Dauer der Narkose eine wichtige Rolle, wie bei allen anderen Allgemeinanästhetika. Die Erschlaffung des Uterus und die Möglichkeit der dadurch verstärkten postpartalen Blutung sind die Haupt Einwände gegen Halothan. Vorausgesetzt, die geringstmögliche Konzentration wird angewandt, bestehen heute aber keine Bedenken mehr, Halothan bei geburtshilflichen Operationen einzusetzen. WINTER und UTER (219) berichten von guten klinischen Erfahrungen mit Halothan bei 121 Sektionsnarkosen. Bei tokographischen Untersuchungen konnten diese Autoren die gute Ansprechbarkeit des durch Halothan wehenlosen Uterus auf intravenöse Oxytocingaben zeigen. Die prompt wieder eintretende intensitätsstarke Wehentätigkeit verdeutlicht die leichte Beherrschbarkeit dieser Halothan-Nebenwirkung und weist Halothan als ein für die klinische Geburtshilfe geeignetes Narkotikum aus.

Halothan hebt die Abortrate, wie WITTMANN und Mit. (297) aus Versuchen an über 500 Ratten entnehmen. Eine Lachgas-Sauerstoff-Narkose mit Halothan-Zusatz zwischen dem 6. und 10. Schwangerschaftstag er-

höhte die Zahl der Aborte auf durchschnittlich 44%. Zwischen dem 7. und 9. Tag - dem Zeitpunkt der Implantation und frühen Embryogenese - mit Lachgas-Sauerstoff-Halothan narkotisierte Tiere wiesen gar eine Fehlgeburtsrate von 50,5% auf. Die Zahl der Aborte steigt annähernd proportional zur eingeatmeten Halothanmenge.

Teratogene Schäden durch Halothan sind auch beschrieben. Bei Hühnerembryonen erhöht die Exposition gegenüber 2% Halothan deutlich die Sterberate und das Auftreten schwerer Mißbildungen (257). Bei schwangeren Ratten traten unter Halothan-Einwirkung häufiger fötale Auflösung, Wirbelmißbildungen und Lumbalrippen auf. Der Zeitpunkt der Verletzbarkeit liegt zwischen dem 8. und 10. Schwangerschaftstag. Der Grad der Schädigung steht in Beziehung zur Halothan-Konzentration und der Dauer der Exposition (14).

D) METHOXYFLURAN

I. Geschichtlicher Überblick

1940 stellte GOWLAND ein Rohprodukt her, das die Verbindung 2,2-Dichlor-1,1-Difluoroäthyl-Methyl-Äther enthielt. Der Autor selbst erklärte diesen Stoff für instabil und durch Luft oxidierbar. Wissenschaftler, die sich später damit beschäftigten - so wie TARRANT und BROWN (1951) oder PARK und Mit. (1951) - kamen ebenfalls zu der Einsicht, es mit einer unabänderlich instabilen Verbindung zu tun zu haben, die unter Abspaltung von Fluorwasserstoff zerfällt. Hier muß auch erwähnt werden, daß dieser Stoff in der Art wie seine Herstellung in der frühen Literatur beschrieben wurde, als Anästhetikum angewandt, entschieden toxisch gewesen wäre, und mit einer Verzögerung zum sicheren Tod geführt hätte (157).

1960 hielten VAN POZNAK und ARTUSIO (259) bei der Untersuchung einer Reihe fluorierter Kohlenwasserstoffe das Methoxyfluran für ein besonders günstiges Narkotikum. In den Jahren 1961 und 1963 gelang es LARSEN, die Hintergründe der immer wieder postulierten Instabilität aufzudecken. Die Verbindung war nie per se instabil, sondern durch die Gegenwart eines geringen Anteiles - weniger als 1% - von 2,2-Dichlor-1-Fluorvinyl-Methyl-Äther (157). Nach der Reinigung des Produktes stand einer Anwendung nichts mehr im Wege. Methoxyfluran steht nun seit mehr als 10 Jahren im klinischen Gebrauch. Während dieser Zeit hatten viele Forscher die Möglichkeit den Nutzen und die Grenzen dieses Anästhetikums zu beurteilen. Die Berichte schwankten zwischen unqualifizierter Begeisterung und ausgesprochener Verdammung. Die meisten Gutachter beurteilten Methoxyfluran als relativ sicheres Anästhetikum. Einige wenige betrachteten es dagegen als hoch toxisch (288).

II. Chemische und physikalische Eigenschaften

Methoxyfluran (Penthrane (R)) - Summenformel $\text{CHCl}_2\text{CF}_2\text{OCH}_3$ - ist eine klare, farblose Flüssigkeit mit einem charakteristischen Fruchtgeruch (259), der teilweise sehr unangenehm empfunden wird (129). Der Siedepunkt bei 760 mmHg liegt bei 104.65°C (288). Dennoch verdampft Methoxyfluran etwa 12 mal schneller als Wasser. Der hohe Sie-

depunkt und die bei Zimmertemperatur noch relativ langsame Verdampfung läßt im allgemeinen nicht mehr als 4% Methoxyfluran im Inhalationsgemisch entstehen. In dieser Konzentration und bei Temperaturen unter 75°C ist Methoxyfluran nicht brennbar und nicht explosiv (259, 129). Die Handelsform von Methoxyfluran wird mit einem geringen Anteil (0,01%) Butylhydroxytoluol als Antioxidans versetzt und in dunklen Flaschen verpackt. Diese Sicherheitsmaßnahmen wurden während der Entwicklungszeit eingeführt und beibehalten, obwohl langzeitige Lagerungsteste ihre Überflüssigkeit unter normalen Lagerungsbedingungen erbracht haben (157). Lediglich hoch intensives Ultraviolett-Licht bewirkt eine homolytische Spaltung der Kohlenstoff - Chlor-Verbindung mit dem daraus folgenden Zerfall des Moleküls. Darüberhinaus kann es schon unter normalem Lichteinfluß zu einer photochemisch-induzierten Oxidation des Anti-Oxidans kommen. Dabei kann eine gelb-bräunliche Verfärbung entstehen, die aber die Qualität des Anästhetikums nicht beeinträchtigt (157).

Methoxyfluran hat eine, dem Äther ähnliche, sehr gute Blutlöslichkeit. Hinsichtlich der Fettlöslichkeit entspricht Methoxyfluran mehr dem Halothan. Die Lösungskapazität des Fettgewebes ist so groß, daß dieses Gewebe noch nach Absetzen der Narkose Substanz aufnimmt (133). Die folgende Tabelle II faßt einige der wichtigsten physikalischen Charakteristika des Methoxyflurans zusammen (157, 288):

Tabelle II:

Molekulargewicht	165
Siedepunkt (bei 760mmHg)	104.65°C
Dampfdruck (bei 20°C)	23 mmHg
Gefrierpunkt	-35.00°C
Löslichkeit in H_2O	$0.195\text{g}/100$ 37°C
Spezifisches Gewicht bei 37°C	1.4006
(Wasser bei $25^{\circ}\text{C} = 1.000$)	
Untere Explosionsgrenze (in Sauerstoff)	5.4 Vol-%
Untere Explosionsgrenze (in N_2O)	2.7 Vol-%

III. Pharmakologische Eigenschaften

1. Narkotische Wirksamkeit

Die MAC für Methoxyfluran wird mit 0,16% angegeben (266). "MAC-awake"-Werte - die anästhetische Konzentration, die in der Mitte zwischen dem Wert liegt, bei dem eine Reaktion erfolgt und bei der sie gerade verhindert wird, lagen für Methoxyfluran bei 0,081 $\pm$ 0,021%. Das Verhältnis "MAC-awake" zu MAC ist bei Methoxyfluran wie bei Halothan - 0,52% (269). Durch Zugabe von Lachgas läßt sich die zur Narkose notwendige Methoxyfluran-Menge deutlich senken. 60% eingeatmetes Lachgas konnte in Versuchen an 16 Patienten (266) die MAC von Methoxyfluran auf 0,07% senken, was eine Reduktion gegenüber der oben erwähnten MAC um 56% bedeutet.

2. Resorption

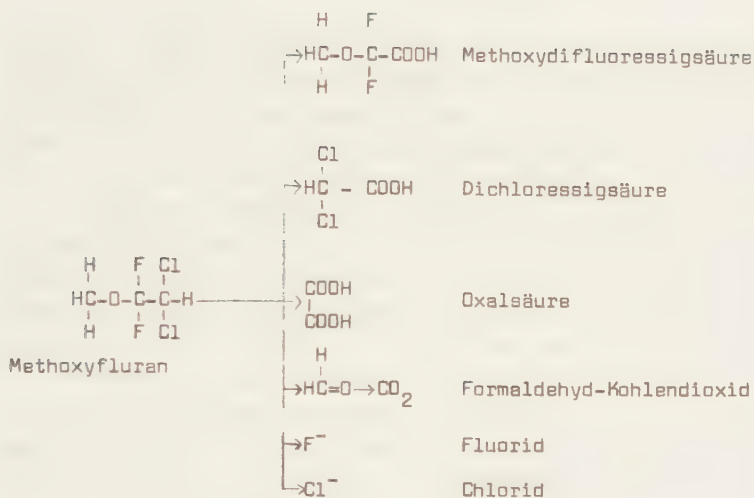
Nach 210 $\pm$ 18 Minuten konstant eingeatmeten Methoxyflurans betrug die arterielle Blutkonzentration beim Menschen 38% der eingeatmeten Konzentration (265). Die Resorption ist also schwach. Obwohl Methoxyfluran das potenteste Anästhetikum im klinischen Gebrauch ist, wenn man von der Konzentration ausgeht, die bei erreichter Equilibrierung für eine Narkose nötig ist, so ist es doch ein träger Stoff, wenn es zunächst darum geht, die Equilibrierung mit dem Körper zu erreichen (288). In Rattenversuchen konnte gezeigt werden, daß eine enzyminduzierende Dosis Phenobarbital (75 mg/kg/die 3 Tage lang) die Aufnahme rate des Methoxyflurans durch den Gesamtorganismus um 36% zu steigern vermag. Die Eliminationsrate sank gleichzeitig um 21% (19). Um hieraus keine falschen Schlüsse zuzulassen soll die übrige Phenobarbitalwirkung, obwohl sie eigentlich zum nächsten Gliederungspunkt gehörte, noch hier abgehandelt werden. Der Metabolismus von Methoxyfluran wird durch die Phenobarbital-Prämedikation gesteigert. Die Autoren schließen aus den Ergebnissen, daß in Abhängigkeit vom gesteigerten Metabolismus über Enzyminduktion die Aufnahme und Elimination beeinflusst wird (19).

3. Metabolismus und Biotransformation

Frühe in vivo Versuche an Ratten von VAN DYKE und Mit. 1964 (286) zeigten, daß Methoxyfluran ausgiebig metabolisiert wird. Mit Hilfe der C¹⁴-Methode erkannte man die Leber als Ort des Metabolismus und fand, daß die Äther-Verbindungen gebrochen werden konnten. Das wur-

de klar, als ^{14}C -markiertes CO_2 in der Ausatemungsluft erschien (2% in 24 Std.). Schon 1964 konnte man auch 4 verschiedene Urin-metabolite (48% in 24 Std.) unterscheiden. Nur war es damals nicht möglich sie zu identifizieren. Für die Äther-Spaltung und die Dechlorination gelang es VAN DYKE und CHENOWETH 1965 (287) zwei verschiedene Enzymsysteme des endoplasmatischen Retikulums verantwortlich zu machen. Einmal wird Methoxyfluran ähnlich wie Diäthyläther an der Sauerstoffbrücke (O-Dealkylierung) angegriffen. Das Chlor abspaltende Enzymsystem zum zweiten, war das gleiche, das die Abspaltung des Chlor von Halothan katalysierte. Sekundär, wahrscheinlich als Ergebnis der Äther-Spaltung, wird auch Fluor frei. Nach Langzeit-Exposition mit Methoxyfluran läßt sich dieses freiwerdende Fluor in Form eines signifikant erhöhten Fluorgehaltes der Knochen der Versuchstiere nachweisen (284). Der Abbau von Methoxyfluran beginnt, wie HOLADAY und Mit. (133) auch durch ^{14}C -Markierung entdeckten, sofort mit der Exposition und hält 9-12 Tage an. Die Autoren identifizierten als Produkte der Biotransformation: CO_2 , Fluorid-Ionen, Dichloressigsäure und Methoxyfluoressigsäure. 2 der 12 Testpersonen atmeten 29 bzw. 35% des absorbierten Methoxyflurans unverändert aus. 7 bis 21% unterlagen der Spaltung der Ätherkette, wobei CO_2 , Fluorid-Ionen und Dichloressigsäure produziert werden. Eine größere Fraktion - 40% bei einer Person - wurde dechloriert und oxidiert zu Methoxydifluoressigsäure, die prompt durch die Niere ausgeschieden wird. MURRAY und FLEMING (202) konnten bereits 30 Minuten nach Beginn der Gabe von Methoxyfluran anorganische Fluorid-Konzentrationen und menschliches Plasma im Urin nachweisen. Die Konzentrationen stiegen progressiv während der Narkose. Noch am Tage nach der Narkose wurden höhere Konzentrationen für anorganisches Fluorid und organisches, nicht säurebeständiges Fluorid gemessen, als am Tage der Narkose selbst. Am 2. Tag dann nahmen die Werte langsam ab (97).

Das folgende Schema zeigt die heutige Auffassung des Metabolismus von Methoxyfluran (44):



4. Toxizität

Wegen der bekannten Hepatotoxizität von Tetrachlorkohlenstoff und Chloroform gelten grundsätzlich alle halogenierten Verbindungen als Leber- und Nierengifte bis das Gegenteil bewiesen ist (288). Untersuchungen mit postnarkotischen Bromsulfthalein-Retentionstesten von HUNT u. Mit. 1959 (unter 288) ergaben keinen Hinweis auf größere Hepatotoxizität als bei Diäthyläther. CALE und Mit. (38) konnten nach wiederholter, überlanger Exposition mit Überdosen, selbst unter den erschwerenden Umständen der Hypoxie und Hypovolämie, bei Hunden keine nierentoxische Wirkung erkennen. Im Laufe der Jahre wurden öfter Stimmen laut, die von einer Nephrotoxizität des Methoxyflurans sprechen. MAZZE und Mit. (177) schreiben von einer dosisabhängigen Nephrotoxizität nach Anwendung von Methoxyfluran bei Ratten. Das Krankheitsbild ist charakterisiert durch eine pitressinresistente Polyurie in der postoperativen Phase (177, 63, 282). Diese und andere spezifische Veränderungen, die später im Nierenkapitel eingehender behandelt werden, deuten auf eine tubuläre Schädigung hin. Im öfter beobachteten Anstieg des Blut-Harnstoff-Stickstoff-Wertes zeigt sich gleichzeitig eine mehr allgemeine Nierenläsion (282). Die Tatsache, daß die anorganische Fluorid-Konzentration im Serum und im Urin bei methoxyfluraninduzierter Nierendysfunktion deutlich erhöht ist, zusammen mit dem Wissen um die hemmende Wirkung des Fluorids

auf mehrere Enzymsysteme, legt den Schluß nahe, daß die Fluoride an der Entstehung der Nierenschädigung maßgeblich beteiligt sind (178). Gesichert wird diese Hypothese durch Versuche von MAZZE und Mit. (177). Die Autoren injizierten anorganisches Fluorid und produzierten damit Veränderungen in der Nierenfunktion und in der Histologie, die jenen nach Methoxyfluran sehr ähnelten. Daraus schloß man auf eine dosisabhängige Nephrotoxizität durch Methoxyfluran. Die Oxalsäure, die bei klinisch evidenter renaler Dysfunktion ebenfalls deutlich erhöht gefunden wurde, kommt als kausales Agens nicht in Betracht, da die sonst bei einer Oxalsäureintoxikation beobachteten Charakteristika nicht mit denen einer methoxyfluraninduzierten Nierenschädigung übereinstimmen (178). Dadurch wird noch deutlicher, daß die Fluoride - speziell die anorganischen - die Ursache der Nierenschädigung sind. HOLADAY, RUDOLFSKY und TREUHAFT (121) weisen auf die schnelle Entstehung der Fluoride durch den Methoxyfluran-Metabolismus hin und auf die andererseits 9-12 Tage anhaltende Freisetzung von Metaboliten, die anorganisches und organisches Fluorid enthalten. Der Knochen spielt auch danach noch die Rolle eines Puffers. Durch seine Fähigkeit Fluoride aufzunehmen reguliert er deren Blutspiegel. Die gute Fettlöslichkeit von Methoxyfluran läßt nach einer Narkose ein Fettlager des Anästhetikums entstehen, das bei adipösen Menschen über längere Zeit eine beständige Quelle von Fluoriden ist, die dann auf diesen Wege eine tubuläre Dysfunktion der Niere bewirken. Ein größeres Lager von Methoxyfluran im Fett stellt - um es noch einmal etwas anders zu sagen - eine Quelle von Nephrotoxinen für eine beträchtliche Zeitspanne dar (121).

Eine Vorbehandlung mit Phenobarbitone beschleunigt und intensiviert die Biotransformation von Methoxyfluran. Wenn die Nephrotoxizität von Methoxyfluran, wie man heute annimmt, eine Folge seiner Stoffwechselprodukte ist, so prädisponiert die gesteigerte mikrosomale Enzymaktivität, infolge einer Prämedikation von Phenobarbitone, zu gesteigerter Toxizität (261).

Eine gemeinsame Anwendung von Methoxyfluran und Gentamycin führte im Tierexperiment zu einer höheren Rate von Niereninsuffizienzen, als bei einem der beiden Stoffe alleine. Im Elektronenmikroskop war

eine Läsion des Nierengewebes, als Folge beider Substanzen, festzustellen. Klinisch wurden Polyurie, anhaltender Anstieg von Blut-Harnstoff-Stickstoff und eine Verringerung der Harnstoff-Stickstoff-Clearance beobachtet (12). Beim Menschen konnten ähnliche Verhältnisse festgestellt werden (175). Ein Patient zeigte nach einer Methoxyfluran-Narkose das Bild einer geringgradigen Nephrotoxizität, die sich sehr rasch zu einer schweren Form entwickelte, sobald eine Behandlung mit Gentamycin eingeleitet wurde. Die gemeinsame Anwendung der beiden Substanzen hat demnach eine additive nephrotoxische Wirkung.

Eine Kreuzallergie von Methoxyfluran mit Halothan konnte ausgeschlossen werden (268). Ein Patient bekam vor und nach einer methoxyfluran-induzierten Nephrotoxizität eine Lachgas-Halothan-Sauerstoff Narkose. Da, nach vorheriger Sensibilisierung mit Methoxyfluran, unter Halothan keine Verschlechterung oder ein erneutes Auftreten des renalen Syndroms beobachtet werden konnte, kann man vermuten, daß bei einer durch Methoxyfluran verursachten Nierenschädigung der Gebrauch von Halothan nicht kontraindiziert ist.

Auf eine andere Art toxisch wirkt reines Methoxyfluran, wenn es versehentlich, oder wie im Fall eines jungen Mannes in suizidaler Absicht i.v. gespritzt wird (127). Nicht emulgiertes Penthrane (R) führt im Gegensatz zur Emulsion zu schwerster Hämolyse. So starb der junge Mann 5 1/2 Stunden nach Einspritzung von 5 ml reinem Methoxyfluran an hochgradiger Hämolyse mit Nierenversagen.

Eine Statistik über die Nephrotoxizität nach Methoxyfluran - Anästhesie von URGENA und GERGIS (281)-soll die Gefahr der Komplikation rein quantitativ beleuchten. Die Autoren überprüften Aufzeichnungen aus einem Zeitraum von 6 Jahren über 1000 Patienten, bei denen Methoxyfluran angewandt wurde. Zwei Patienten entwickelten eine schwere renale Insuffizienz, sie überlebten jedoch. Weitere 17 Patienten zeigten eine ungenügende postoperative Diurese, sie entwickelten aber keine schwere renale Insuffizienz. Aufzeichnungen von 1000 Patienten, die eine andere Allgemeinnarkose als Methoxyfluran erhalten hatten, ergaben in keinem Fall eine ungenügende Diurese.

Die Mortalitätsziffern von allen Fällen waren in beiden Gruppen vergleichbar.

IV. Wirkung auf die verschiedenen Organsysteme

1. Allgemeine klinische Beobachtungen

Methoxyfluran ist ein Stoff mit einer enorm langen Anflutungszeit und Elimination (129). Es ist daher eher für lange als für kurze Narkosen geeignet. Eine bei der geringen Reizwirkung der Substanz mögliche Einatemkonzentration läßt sich wegen des hohen Siedepunktes ($104,8^{\circ}\text{C}$) und des niedrigen Dampfdruckes (23 mmHg bei 20°C) nicht erreichen (133). Weitere Nachteile des Methoxyflurans sind die schlechte Steuerbarkeit, die dem Patienten kaum zumutbare Belastung des penetranten Geruches, die wiederum eine alleinige Einleitung mit diesem Stoff nicht geraten erscheinen läßt. Methoxyfluran kann - und das gehört zu seinen Vorteilen - jedes Stadium der Muskelrelaxation produzieren, das zum Operieren nötig ist. Bei diesem Vorgehen könnte allerdings der Blutdruck die Sicherheitsgrenze unterschreiten, sodaß man sich doch meist zu einer Anästhesie mit einem zusätzlichen Muskelrelaxans entschließt (289). Die muskelrelaxierende Wirkung des Methoxyflurans erklärt man mit einer Hemmung der synaptischen Erregungsübertragung im Rückenmark (74). Die häufiger geäußerten subjektiven sensorischen Empfindungen, wie die Verringerung der visuellen Aufnahmefähigkeit und die Zunahme der akustischen Wahrnehmung zu Beginn einer Methoxyfluran-Narkose, ließen sich durch objektive Messungen an Freiwilligen nicht bestätigen (275). Die örtliche Orientierung wurde hingegen verändert gefunden. Beeinträchtigt waren auch die geistigen Fähigkeiten, die Stimmung und die emotionale Einstellung. Von außen einwirkender Lärm, schon in Form einer Konversation, beeinflusste die emotionale Haltung des Patienten. Die Autoren (275) fordern daher für die Zeit der Einleitung und die Aufwachphase eine ruhige Umgebung.

2. Wirkung auf Vegetativum, zentrales und peripheres Nervensystem

BIMAR und NAQUET (21) unterscheiden 6 bis 7 verschiedene EEG-Stadien während einer Methoxyfluran-Anästhesie. Im I. Stadium werden schnelle

Aktivitäten beobachtet, die zum Übergang in spindelförmige "bursts" neigen. Die Amplitude ist dabei immer niedrig. Das II. Stadium kann noch einmal unterteilt werden. Stadium IIa bietet Spindeln mit einer Frequenz von 10-12/Sek. und eine hohe Amplitude (200 V) auf einem langsamen Grundrhythmus. Die Spindeln des Stadiums IIb ähneln denen von IIa, sind aber zahlreicher, während der Grundrhythmus eher langsamer ist. Im Stadium III ist die Amplitude der Hintergrundaktivität immer noch niedrig, die Frequenz aber langsamer. Die Spindeln mit hoher Amplitude sind deutlich langsamer und fast kontinuierlich. Das Stadium IV bringt eine Verlangsamung aller Aktivitäten. Die Spindeln sind disorganisiert und mit langsamen Wellen mit einer Frequenz von 3-4/Sek. durchsetzt. Bei hohen Konzentrationen (20 Minuten nach der Inhalation von 1% Methoxyfluran) ist die Ableitung im Stadium V charakterisiert von kurzdauernder elektrischer Stille und von paroxysmalen Aktivitäten, die manchmal wie "spikes" aussehen. Im Stadium VI schließlich bei sehr tiefer Narkose, sind die Abschnitte der elektrischen Stille häufiger und dauern länger. Die paroxysmalen Abnormitäten werden deutlicher, aber langsamer. JOAS und Mit. (140) notierten erst bei einer MAC von über 3,0 abnorme EEG-Aktivitäten bei Hunden.

BIMAR und NAQUET (21) glauben, daß ihre Stadien III und IV beim Menschen mit den ersten beiden Teilen von GUEDELS Stadium III korrespondieren.

Mit der Ausscheidung des Anästhetikums kehrt das EEG-Muster zur Ableitung im Wachzustand zurück. Die Zeit, die dazu nötig ist, hängt von der Konzentration und der Dauer der Verabreichung ab. Nach 30-minütiger Inhalation von 1% Methoxyfluran in Luft dauert es 60 bis 70 Minuten bis das EEG seine Ausgangsform wieder erreicht hat.

Methoxyfluran hat keinen direkten Einfluß auf das sympathische Nervensystem, die Reflexe werden nicht stimuliert (113).

Wie in Versuchen mit Hunden gezeigt werden konnte (184) sinkt der zerebrale Sauerstoffverbrauch (CMR_{O_2}) mit zunehmender Methoxyfluran-Konzentration deutlich ab. Die zerebrovaskuläre Wirkung von Methoxyfluran ist weniger deutlich. Bei einer Konzentration von 0,25% kann-

te man gegenüber Vergleichswerten bei 0,1% einen kleinen, aber signifikanten Anstieg der zerebralen Durchblutung (CBF) und eine Abnahme des zerebralen Gefäßwiderstandes (CVR) beobachten. Bei höheren Konzentrationen kam es zu weiteren signifikanten Änderungen. Die periphere vaskuläre Reaktion, auf sympathische Aktivität, bleibt unter Methoxyfluran erhalten (247). Die Beeinflussung des Gefäßwiderstandes muß also über andere Mechanismen ablaufen.

Eine Zugabe von Methoxyfluran zu einem Standard N_2O/O_2 -Gemisch steigert die Überlebensrate nach 6-minütiger zerebraler Ichämie von 21% auf 72% (11).

3. Wirkung auf Herz und Kreislauf

N.T. und P. SMITH (251) trugen die Forschungsergebnisse vieler Autoren in ihrer Arbeit über die Herz-Kreislaufwirkung von Methoxyfluran zusammen. Man stellte eine dosisabhängige Depression des Herzminutenvolumens bei Hunden unter Methoxyfluran fest. Gegenüber einem Kontrollwert bei einer Methoxyfluran-Konzentration von 0,25% sank das HMV bei 0,5% um 27%, bei 0,7% um 49% und bei 1,0% Methoxyfluran um 65% ab. In einer anderen Versuchsanordnung atmeten Hunde nach einer Einleitung mit Thiopental 40-60 Minuten spontan Methoxyfluran ein. Das HMV sank dabei von 2,98 auf 2,06 Ltr./Min. Nicht alle Ergebnisse sind gleichermaßen eindeutig. Das HMV von 5 gesunden, nicht prämedizierten Menschen, bei denen die Narkose mit Thiopental-Succinylcholin eingeleitet wurde, zeigte nach 30 Minuten spontaner Methoxyfluran-Inhalation einen geringen Anstieg von 5,6 auf 6,0 Ltr./Min. Zehn Minuten, nachdem man zu kontrollierter Beatmung übergegangen war (ohne Messung der Blutgaskonzentration), fiel das HMV auf 4,3 Ltr./Min. SMITH und SMITH (251) berichten noch von einer 1%-igen Methoxyfluran-Einleitung bei 5 Patienten. Sowohl das HMV, als auch das Schlagvolumen sanken ab, erreichten aber nach 10 Minuten wieder die Ausgangswerte. LIBONATI und Mit. kommen in zwei neueren Arbeiten von 1971 (166) und 1973 (165) jeweils zu dem gleichen, der früheren Meinung widersprechenden Ergebnis: das HMV bleibt unverändert.

Der Einfluß des Methoxyflurans auf den arteriellen Blutdruck wird ähnlich unterschiedlich beurteilt, wie die HMV-Veränderungen. Die Mehrzahl der Autoren (246, 251) schreiben von oft deutlichen Depressionen

des arteriellen Blutdruckes unter Methoxyfluran, wobei die Konzentration des Anästhetikums wiederum eine Rolle spielen dürfte. So wurde bei Hunden (251) ein Blutdruckabfall von 112 mmHg im Wachzustand auf 73, 59, 42 und 41 mmHg bei einer eingeatmeten Konzentration von 0,50, 0,75, 1,00 und 1,25 Methoxyfluran gemessen. Eine Adaptation des Blutdruckes an das Anästhetikum (0,25% Methoxyfluran) konnte während mehrerer Messungen bis zu einer Gesamtdauer von 210 Minuten nicht beobachtet werden.

Einige weitere Beispiele sollen die Wirkung des Methoxyflurans verdeutlichen. Bei 30 nicht prämedizierten Hunden wurde die Anästhetikum-Konzentration 15-minütig, in 0,5%-Stufen, von 0,5 auf 2,0% gesteigert. Der systolische und diastolische Druck fielen um 12 bis 14% pro Veränderungsstufe der Methoxyfluran-Konzentration. Die Blutdruckabnahmen hinkten dabei weit hinter den Konzentrationszunahmen her.

Eine nachträgliche Auswertung der Daten von 377 Patienten, die sich einer Gallenoperation unterzogen hatten, ergaben in 53,5% der Fälle ein Absinken des systolischen Druckes um 25% oder mehr. 26 Patienten, von denen, wie von den übrigen 351 Patienten, weder die Prämedikation, noch die Konzentration des Methoxyflurans oder die Art der Beatmung bekannt ist, zeigten einen Blutdruckabfall von mehr als 50% gegenüber dem Wert direkt vor Anästhesiebeginn. Durchschnittlich setzte die Hypotension 24 Minuten nach Einleitung der Narkose ein. Die durchschnittliche Dauer der Hypotension - und hier besteht ein Unterschied zu den oben erwähnten Hundeversuchen - wird mit 15 Minuten angegeben, wobei es gleich bleibt, ob blutdrucksteigernde Mittel verabreicht werden oder nicht. Eine Studie aus dem Jahre 1963 an 1200 unterschiedlich prämedizierten Patienten ergab während der Operation nur einen geringfügigen anfänglichen Abfall des arteriellen Druckes. Gewöhnlich stieg er bald zu einem stabilen Wert an, der nur unwesentlich unter dem Kontrollwert im Wachzustand lag. Im gleichen Jahr konnte ein anderer Autor (COPPOLINO) keinerlei Veränderung des systolischen, diastolischen oder mittleren arteriellen Druckes während Methoxyfluran-Narkosen beobachten, womit die ganze Bandbreite der unterschiedlichen Beurteilung durch-

laufen wäre. COPPOLINO soll nicht alleine der Übermacht der "Andersgläubigen" hier gegenüberstehen müssen. ALLARIA (1967), HUDON und Mit. (1963), BLACK und REA (1964) sowie MARUYAMA und Mit. (1966) - die beiden letzten Teams bei Kindern - konnten ebenfalls keine Veränderungen des arteriellen Druckes unter Methoxyfluran-Einfluß konstatieren (251).

Die Herzfrequenz, als weiterer wichtiger Parameter des Kreislaufes, wird von den verschiedenen Autoren unter Methoxyfluran wiederum unterschiedlich verändert oder unverändert gefunden. Eine knappe einfache Mehrheit aller mir zugänglichen Autoren stellte eine Verlangsamung der Herzfrequenz fest. In absoluten Zahlen wird bei spontan atmenden Hunden eine Verringerung der minütlichen Herzaktion von 139 auf 109 Schläge und von 108 auf 85 Schläge bei assistierter Beatmung angegeben (251). Um 18,5% abgesunken, wurde die Herzfrequenz bei einer Blutkonzentration von durchschnittlich 17,0% Methoxyfluran gefunden. Bei 2% Methoxyfluran im Atemgemisch wurde von anderen Autoren noch 80% des Kontrollwertes vor Narkosebeginn gemessen. LEWIS und SMITH legen sich nicht auf Zahlen fest, sondern sprechen von einem leichten, aber dennoch signifikanten Abfall der Herzfrequenz während Methoxyfluran-Narkose bei 157 Kindern. RESTALL u. Mit. (1966) berichten von einer allmählich fortschreitenden Abnahme der Herzfrequenz im Verlauf einer 2-stündigen Operation bei 6 Patienten - allerdings ohne Hinweis auf die Dimension dieser Frequenzsenkung. ELLIOT macht 1968 genauere Angaben: 10 gesunde, mit Thiopental-Succinylcholin eingeleitete und spontan atmende Patienten reagierten nach 25 Minuten auf 1% Methoxyfluran mit einem Frequenzabfall von 86,3 auf 74.

Kaum weniger Autoren entdeckten keine signifikante Änderung der Herzfrequenz während Methoxyfluran-Anästhesie. CHAMPELL u. Mit. konnten selbst bei Konzentrationen, die hoch genug waren eine Hypotension zu bewirken, keine Frequenzänderung verifizieren. 23 Patienten von HUDON und Mit. zeigten, weder bei Spontanatmung noch bei assistierter Beatmung unter Methoxyfluran- N_2O-O_2 - Herzfrequenzabweichungen. MC CAFFREY und MATE notierten gar bei 1200

Patienten keine verwertbaren Frequenzschwankungen, solange die Methoxyfluran-Narkose nach klinischen Kriterien nicht zu tief war. Erfahrungen mit weiteren 200 Patienten ohne meßbare Frequenzänderung während Narkose und Operation steuert COPPOLINO bei. Die 5 nicht prämedizierten, gesunden Personen, bei denen WYANT und Mit. die Frequenzänderungen vermißten, sollen das Bild nur abrunden (251).

Neben den Berichten über Frequenzabnahme und Gleichbleiben der Frequenz sind auch entgegengesetzte Meinungen zu lesen. BLACK und REA fanden bei 10 spontan O₂ - 1,5% Methoxyfluran plus 75% N₂O einatmenden Kindern eine Frequenzsteigerung von 98 auf 104. Die Kinder waren mit Atropin prämediziert und mit Thiopental eingeleitet. Die zweite Autorengruppe unter WALKER leitete bei 5 freiwilligen, gesunden Patienten mit Thiopental-Succinylcholin ein. Nach 35-minütiger "steady-state" Methoxyfluran-Anästhesie wurde ein Herzfrequenzanstieg von 74 auf 81 registriert.

Die Aussagen aller drei Gruppen finden sich in einer Arbeit von MARUYAMA bestätigt. Von 120 Kindern zeigten 12 unter Methoxyfluran einen Anstieg, 24 keine Veränderung und 84 einen Abfall der Herzfrequenz. Alles ist demnach möglich, am wahrscheinlichsten aber wohl doch die Frequenzabnahme.

Die Arbeit von REYNOLDS und PASQUET (224) von 1970 kann die widersprüchlichen Befunde der früheren Jahre zumindest teilweise erklären. Die Autoren sprechen Methoxyfluran eine biphasische Wirkung zu. Danach geht eine anfängliche, kurze Beschleunigung der negativen Chronotropie voraus. In vitro konnte bereits bei relativ niedriger Methoxyfluran-Konzentration die elektrische Aktivität der Knotenfasern völlig aufgehoben werden, ein Effekt, der auch in vivo reversibel blieb (224).

Die Veränderungen des Herzschlagvolumens werden von den meisten Autoren parallel verlaufend zu den Änderungen des Herzminutenvolumens beschrieben. WYANT beobachtete ein Absinken des Schlagvolumens von 78,3 ml im Wachzustand auf 65 ml während spontaner Atmung und auf 46,1 ml bei kontrollierter Ventilation. Bei 5 ge-

sunden, nicht prämedizierten Probanden sahen WALKER und Mit. nach 35 Minuten konstanter Methoxyfluran-Anästhesie einen Schwund des Herzschlag-Indexes von 38 auf 32 ml/m². DOBKIN und FEDORUK, die bei ihren Hundeversuchen wohl eine Abnahme des HMV feststellten, konnten keine Veränderung des Schlagvolumens unter Methoxyfluran-Sauerstoff notieren, womit die Einstimmigkeit der Autoren auch in diesem Abschnitt verhindert ist (251).

Der totale periphere Widerstand konnte ebenfalls nicht von allen Autoren gleichermaßen verändert gefunden werden. Bei Hunden bemerkten CLARKE und CURRIE einen Abfall des totalen peripheren Widerstandes um 38% bei nur 0,5% des Methoxyfluran. RESTALL dagegen entdeckte während 2 Stunden Methoxyfluran-Anästhesie und gleichzeitiger Operation keine Veränderungen des Widerstandes. Während HUDON und Mit. am Ende einer 2-stündigen Narkose bei allen 23 Testpersonen (18-83 Jahre alt) einen über den Ausgangswert angestiegenen peripheren Widerstand feststellten. WYANT und Mit. ließen ihre Freiwilligen zunächst Methoxyfluran spontan atmen und erhielten einen verminderten peripheren Widerstand, der nach anschließender assistierter Beatmung allerdings wieder anstieg und den Ausgangswert sogar übertraf. Man nimmt an, daß die Dauer der Narkose bei diesem Effekt entscheidend ist (251). Dieser Verdacht kann durch die Beobachtung von LIBONATI und Mit. (166) bestärkt werden, die innerhalb 1 Stunde in den meisten Fällen wohl eine Abnahme des peripheren Widerstandes sahen, während weiterer 2 Stunden Narkose aber nie eine Verstärkung dieser Tendenz bemerken konnten.

Durch gezielte Arteriogramme während Methoxyfluran-Narkose konnten LIBONATI und Mit. in einer anderen Arbeit (165) eine auf die A.hepatica begrenzte Vasokonstriktion darstellen. Der daraus resultierende erhöhte Splanchnikus-Gefäßwiderstand zusammen mit der arteriellen Hypotension wird von den Autoren für die bei 0,2% Methoxyfluran gemessene 50%-ige Reduktion der Splanchnikus-Durchblutung verantwortlich gemacht. SAITO und Mit. (251) stellten bei Hunden ein Absinken der Koronardurchblutung unter Methoxyfluran fest. Eine statistische hoch relevante Korrelation bestand dabei zwischen der Koronardurchblutung des linken Herzens und der Arbeit des linken Ventrikels. Weniger signifikante Beziehungen zeigten sich mit dem mittleren arteriellen Druck und dem Herzminutenvolumen.

Zwei verschiedene Methoden mit verschiedenen hohen Methoxyfluran-Anteilen erbrachten 2 verschiedene Ergebnisse bezüglich der Nierendurchblutung. BOBA maß 1965 (251) bei Hunden die Nierendurchblutung mit Hilfe der Differential-Druck Technik. Das in der Konzentration von 1,0 - 1,5% verabreichte Methoxyfluran reichte aus, um bei den 22 untersuchten Tieren Hypotension, Apnoe und gewöhnlich den Tod zu provozieren. Unter diesen Umständen senkte Methoxyfluran die Nierendurchblutung und erhöhte den renalen Gefäßwiderstand. Ein Jahr später, 1966, experimentierte FABIAN (251) mit 5 Hunden, denen elektromagnetische Durchflußmesser rund um Nierenarterien gelegt worden waren. Verabreichtes Methoxyfluran in Dosen von 0,5 - 0,7% bewirkte einen einheitlichen Anstieg der Nierendurchblutung um 30 - 45%.

Die periphere Durchblutung scheint durch Methoxyfluran kaum beeinträchtigt zu werden, wie BLACK und MCARDLE 1964 mit Versuchen an 11 gesunden Freiwilligen zeigten. Die Unterarmdurchblutung zeigte bei 1,0 - 1,5% Methoxyfluran in 75% N_2O keine Veränderung (251). Die Beeinflussung der myokardialen Funktion durch Methoxyfluran wird von allen Autoren einmütig negativ beurteilt. Der prozentuale Wirkungsverlust der myokardialen Kraft wird bei 0,5% Methoxyfluran von CLARKE und CURRIE mit 36%, von BRASSARD und Mit. mit 12%, von BAGWELL und Mit. mit 20% und BAGWELL und WOODS mit 24% angegeben (251). Mit ansteigender Methoxyfluran-Konzentration steigt auch die Depressionsrate der Herzmuskelkraft. Bei einer 1,0%-igen Methoxyfluran-Konzentration muß schon mit einer um die Hälfte reduzierten Ventrikelkontraktilität gerechnet werden. EPSTEIN und SHIMOSATO beschäftigten sich eingehend mit der möglichen Ursache des negativen Inotropismus des Methoxyflurans und kamen zu dem Ergebnis, daß neben der direkten Wirkung auf die kontraktile Elemente des Herzens, ein gleichzeitiger Anstieg des Aortendruckes den negativ inotropen Effekt noch verstärkt (251).

SHIMOSATO gab sich damit nicht zufrieden. 1968 veröffentlichte er zusammen mit Kollegen eine weitere, die Kontraktilitätsabnahme unter Methoxyfluran betreffende Arbeit (244). Das ventrikuläre enddiastolische Volumen, das über die Verspannung des Ventrikels

ebenfalls Einfluß auf die Muskelkraft hat, änderte sich während der Inhalation von Methoxyfluran nur im Bereich von 2%. Bei einer arteriellen Blutkonzentration von 17,0mg% Methoxyfluran sank hingegen der Druck des linken Ventrikels als Zeichen einer verminderten Muskelkraft um 51,1%. Die maximale Kraft bei Geschwindigkeit Null (P_o) nahm um 45,1% ab, während die maximale Geschwindigkeit der kontraktiven Elemente (V_{max}) nur um 2,6% sank. Eine sympathische Erregung vor der Methoxyfluran-Medikation erhöhte sowohl die V_{max} , wie P_o . Der gleiche sympathische Reiz unter Methoxyfluran-Anästhesie ließ nur P_o ansteigen. Die Autoren schlossen daraus, daß Methoxyfluran einen direkten negativ inotropen Effekt auf den speziell kontraktiven Zustand des Myokards hat.

Ein allen anästhetischen Äthern eigenes Charakteristikum ist die geringe Irritation des Herzrhythmus. HUDON bestätigte 1961 anhand einer Studie mit 939 Patienten, daß der Herzrhythmus während der Narkose mit Methoxyfluran- N_2O "stabil bleibt". ANDERSON und ANDERSON werteten die Ekg's von 21 Patienten aus, die mit Atropin und einem Narkotikum prämediziert und mit Methoxyfluran eingeleitet wurden. Die Narkose wurde mit 0,5 - 1,0% Methoxyfluran aufrechterhalten. Die Atmung war spontan oder assistiert. Die Autoren fanden keine Ekg-Veränderungen. RICHARD und BACHMANN (1964) beobachteten keine Arrhythmien bei 120 Kindern unter einer Methoxyfluran- N_2O -Narkose. Wenn überhaupt einmal Ekg-Abnormalitäten beobachtet wurden, handelte es sich meist um A-V- und isorhythmische Dissoziationen. Selten wurden ventrikuläre Extrasystolen beobachtet (CAMPELL u. Mit.)(251).

SKOVSTED und Mit. (246) sahen selbst nach CO_2 -Zugabe keine Herzarrhythmien unter Methoxyfluran und JACQUES und HUDON (138) nennen Methoxyfluran das Anästhetikum der Wahl bei Phäochromozytomen wegen des seltenen Auftretens von Herzarrhythmien. Die Autoren sehen die Ursache dafür in einem desensibilisierenden Effekt des Anästhetikums auf die Reaktion des Herzens gegenüber zirkulierenden Katecholaminen.

4. Wirkung auf Respirationstrakt und Atmung

Methoxyfluran unterdrückt wie die anderen Inhalationsanästhetika

die ventilatorische Reaktionsfähigkeit auf CO_2 . Die Größe der Depression wächst mit zunehmender Narkosetiefe. Unter einer Methoxyfluran-Narkose steigen die Werte des mittleren Pa_{CO_2} bald und schnell an, was für eine relativ starke Atemdepression spricht. Es erscheint daher ratsam die Atmung bei Methoxyfluran auch unterhalb 1,5 der MAC zu assistieren oder zu kontrollieren, um eine Erhöhung der alveolären Ventilation über den Normbereich hinaus zu vermeiden. Das Atemvolumen nimmt unter Methoxyfluran deutlich bei steigender MAC ab und ergibt damit ein brauchbares klinisches Zeichen für die Narkosetiefe. Die Atemfrequenz nimmt unter Methoxyfluran nur gering zu und gilt nicht als adäquates klinisches Zeichen. Die Frequenzzunahme ist auch nicht ausreichend um die Volumenabnahme zu kompensieren (158).

5. Wirkung auf Leber

Die wiederholte Beobachtung, daß toxische Wirkungen der Inhalationsanästhetika durch ihre Metabolite bedingt sind, läßt den Metabolismus von Methoxyfluran in der Leber Bedeutung für die Lebertoxizität dieses Anästhetikums gewinnen.

HALSEY und Mit. (117) setzten Meerschweinchen für die Dauer von 20 Stunden bis zu 1 Woche konstanten, niedrigen subanästhetischen Konzentrationen verschiedener Anästhetika aus. Extraktionsmessungen aus dem hepatischen Blutfluß gaben Aufschluß über das Ausmaß des hepatischen Metabolismus. Die Werte für Methoxyfluran ähnelten dabei denen für Halothan. Nach dieser Arbeit muß also bei Methoxyfluran mit den gleichen Wirkungen auf die Leber gerechnet werden, wie bei Halothan. HORATZ und SCHUMANN (129) vereinfachen das eben umständlich beschriebene in einem Satz: "Lebertoxizität wie bei Halothan". CLAUBERG (53) vergleicht Methoxyfluran ebenfalls mit Halothan und spricht ihm ähnliche Fermentveränderungen bei Langnarkosen zu. 4-stündige Narkosen mit 0,75% oder 8-stündige Narkosen mit 0,5% erhöhen nach seinen Beobachtungen die Serumfermente nur unwesentlich. Erst bei beabsichtigter Überdosierung ist mit Todesfällen und histologischen Veränderungen im Leberparenchym zu rechnen. Bei in vitro Versuchen mit menschlichen Leberzellen konnten CORRSSEN und Mit. (61) bei Methoxyfluran-

Konzentrationen, wie sie in der Klinik üblich sind, keine Veränderung der zytoplasmatischen Aktivität erkennen. Die gleiche Konzentration genügte aber zur Provokation intrazytoplasmatischer Vakuolisierung und hydropischer Veränderungen. Wie andere Inhalationsanästhetika vermag auch Methoxyfluran die Glutamatoxidation im Stadium 3 in den Lebermitochondrien - wie von NAHRWOLD und COHEN (205) an Rattenlebern gezeigt - zu hemmen. Die Konzentration des Anästhetikums, die für eine 50%-ige Atmungseinschränkung (ID_{50}) im Stadium 3 nötig ist, wird für Methoxyfluran mit 0,62% allerdings um beinahe das 4-fache über der MAC von 0,16 angegeben.

Zwei Einzelfälle sollen noch auf die Möglichkeit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Methoxyfluran hinweisen. Eine 44-jährige Patientin entwickelte nach 2-maligem Methoxyfluran-Kontakt eine sich schnell entwickelnde, massive Lebernekrose (263). Weder Laborbefunde, noch klinische Zeichen oder der Verlauf erlauben an eine akute infektiöse Hepatitis zu denken. Vielmehr muß man eine hoch individualisierte Idiosynkrasie für die Entwicklung der massiven Lebernekrose verantwortlich machen, die der wiederholten Anwendung von Methoxyfluran folgte. Der 2. Fall deutet die Möglichkeit einer Kreuzallergie zwischen Methoxyfluran und Halothan an (145). Ein Patient entwickelte bei 2 verschiedenen Gelegenheiten eine postoperative Hepatitis. Erstmals nach einer Halothan-Narkose - volatiles halogeniertes Hydrocarbon - und das 2. Mal nach einer Methoxyfluran-Narkose - volatiler halogener Äther. Eine dazwischenliegende Narkose ohne halogeniertes Agens hatte keine Erkrankung zur Folge. Die kurze Zeit zwischen der Methoxyfluran-Narkose und dem Beginn der Krankheit spricht für eine schon vorhandene Sensibilisierung für Methoxyfluran, ausgelöst durch die Überempfindlichkeit gegen Halothan. Für eine allergische Reaktion spricht auch das sofortige gute Ansprechen der Hepatitis auf Steroide.

6. Wirkung auf Niere

MAZZE und Mit. (177) demonstrierten 1972 an Ratten eine dosisabhängige Nephrotoxizität nach Anwendung von Methoxyfluran. Charakterisiert war die Toxizität bei Ratten durch pitressinresistente Polyurie, Hypernatriämie, Serumhyperosmolalität und durch zunehm-

mende Konzentrationen von Serum Harnstoff-Stickstoff und anorganischer Fluorids. Im Urin nahmen Kalium, Natrium, Osmolarität und die Konzentration von Harnstoff-Stickstoff proportional zur Methoxyfluran-Dosis ab. Die licht- und elektronenmikroskopisch festgestellten Veränderungen waren hauptsächlich in den proximalen Tubuli kontorti lokalisiert und ebenfalls dosisabhängig.

Nach Anwendung von Methoxyfluran bei Menschen beobachteten CRANDELL und Mit. (63) in 17% der Fälle postoperativ eine Störung der Nierenfunktion. Die von den Autoren beschriebene toxische Nephropathie war gekennzeichnet durch eine Diurese mit einem Harnvolumen von 2,5 - 4 Ltr. pro Tag bei einer negativen Flüssigkeitsbilanz und deutlichem Gewichtsverlust für 6 bis 10 Tage. Im Blut kam es zu einem Anstieg von Na, Cl, Osmolarität und Harnstoff-N. In 3 Fällen blieb der Harnstoff-N im Blut 12, 16 und 29 Monate erhöht. In den übrigen Fällen war die Nierenfunktion nur vorübergehend (10-20 Tage) gestört. Außer auf die der Methoxyfluran-Nephropathie eigenen Diurese in der postoperativen Phase mit der Entwicklung einer Dehydratation, verweist VANDAM (282) und FINSTERER u. Mit. (92) auf den Verlust der Konzentrations- und Verdünnungsfähigkeit der Niere und den Mangel an Reaktionsfähigkeit auf exogenes antidiuretisches Hormon. Das alles deutet auf einen Tubulusdefekt hin. Einzig der Anstieg des Blut-Harnstoff-Stickstoff läßt auch eine mehr allgemeine Nierenläsion vermuten (282). Ein typischer Fall von Nierenversagen mit Hyperurie nach einer 3 1/2 Stunden dauernden Narkose mit Methoxyfluran als Hauptanästhetikum wird von BURBRIDGE und Mit. (36) beschrieben. In den ersten 7 postoperativen Tagen kam es zu einer fortschreitenden Dehydratation, obwohl ständig verdünnter Urin produziert wurde. Trotz der erhöhten Serumosmolarität waren die Nieren nicht in der Lage, Wasser zu retinieren. Erst mit zurückgehendem Wasserdefizit besserte sich der Zustand des Patienten.

Die Konzentration des Narkosegases spielt hinsichtlich der Wirkung auf die Tubuli scheinbar eine besondere Rolle. Von 12 Patienten, die prä- und postoperativ Nierenfunktionsprüfungen unterzogen wurden, war die Methoxyfluran-Konzentration bei 7 Patienten niedriger und bei 5 Patienten höher. Bei beiden Gruppen zeigte sich keine Wirkung auf die

glomeruläre Filtrationsrate (endogene Kreatinin-Clearance) und freie Wasser-Clearance. Hingegen verminderte sich die fraktionierte Natrium-Ausscheidung hochsignifikant in der Gruppe mit der niedrigen Konzentration und nur in geringerem Ausmaß in der Gruppe der höheren Konzentration. Die Autoren GRANBERG und WAHLIN (112) glauben, daß die Natrium-Reabsorption in den Tubuli bei hohen, aber noch im Bereich des Gebräuchlichen liegenden Methoxyfluran-Konzentrationen beeinflußt wird.

Mit der Entdeckung oder Beobachtung einer schädigenden Wirkung taucht gleichzeitig die Frage nach der Ursache auf. In den Plasma-Fluoriden, den Metaboliten des Methoxyflurans, sah man bald den kausalen Faktor für die Nierenschädigung. MAZZE, TRUDELL und COUSINS (178) fanden an 10 Patienten, die an methoxyfluraninduzierter Nierendysfunktion litten eine erhöhte Fluorid-Konzentration im Serum und anorganische Fluoride im Urin, sowie eine deutliche erhöhte Oxalsäureausscheidung. Die Oxalsäure konnte als kausales Agens insofern ausgeschlossen werden, als der Typ der Nierenschädigung und die in dieser untersuchung beobachteten klinischen Zeichen sich von jener durch Oxalsäureintoxikation verursachten Charakteristika unterscheiden. An Ratten produzierten Injektionen von anorganischem Fluorid Veränderungen in der Nierenfunktion und in der Histologie, ganz ähnlich jenen nach Methoxyfluran-Anwendung gesehene Veränderungen. Daraus kann man schließen, daß Methoxyfluran eine dosisabhängige Nephrotoxizität bewirkt, für die die zunehmende Konzentration von seinem Metabolit (anorganisches Fluorid) verantwortlich ist (177).

Über das Charakteristikum der Methoxyfluran-Nephropathie, die Polyurie, läßt sich eine weitere Verbindung zu den Fluoriden herstellen. Die Nierenclearance des anorganischen Fluorids und des organischen, nicht säurebeständigen, Fluorids zeigt eine deutliche Korrelation mit der Urinausscheidungsrate. Der Zeitablauf der Fluorid-Konzentration im Serum steht im Einklang mit der Hypothese, daß Fluorid das kausale Agens für die Polyurie darstellt, die - gelegentlich - nach Methoxyfluran-Narkose auftritt (97).

BERGSTRAND und Mit. (18) berichten von 8 Nierentransplantationen, die unter dem Einfluß der Methoxyfluran-Narkose gescheitert sind. Alle Patienten zeigten weiterhin eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Die

histologische Untersuchung der Nierenrinde bei 7 dieser Patienten ergab einen Niederschlag von Calciumoxalat-Kristallen, die wahrscheinlich die Ursache der späteren Abnahme der Nierenfunktion sind. Bei der Verwendung von Halothan, Äther oder Cyclopropan zur Narkose bei Nierentransplantationen konnte keine Kristallbildung beobachtet werden. Methoxyfluran kann daher als Narkosemittel bei Nierentransplantationen nicht empfohlen werden.

Die gleichen Autoren (18) konnten andererseits bei 94 Patienten, bei denen allgemein chirurgische Eingriffe verschiedener Art vorgenommen wurden, keine Nierenschädigung feststellen, die man dem Methoxyfluran zuschreiben könnte.

BLACK und KEILTY (23) sahen in der postoperativen Phase bei normalen Kindern, die 60 Minuten lang 0,5% Methoxyfluran inhaliert hatten, wohl eine auffallende Verringerung des Körpergewichtes und eine Steigerung der Harnsäure und der Harnstoff-Konzentration im Plasma, konnten aber beim Fehlen von Veränderungen, wie Polyurie, Plasmahyperosmolalität, Hybernatriämie und Erhöhung des Kreatininspiegels, keine eindeutigen Beweise für eine Dysfunktion der Nieren finden. Umso weniger als Halothan, das nicht dazu neigt Nierenstörungen zu verursachen, ebenfalls zu einer Erhöhung der Konzentration von Harnsäure und Harnstoff im Plasma führte. Die Autoren nehmen an, daß die Befunde auf einen gesteigerten Stoffwechsel zurückzuführen sind. Überhaupt konnten nicht alle Autoren nachteiliges über die Methoxyfluran-Wirkung auf die Niere berichten. AUERGER und HEINRICH (8) untersuchten den Einfluß von Methoxyfluran auf die Nierenfunktion von 10 jungen, nierengesunden Frauen, die wegen einer Hüftdysplasie operiert wurden. Nach einer Einleitungsphase mit Methoxyfluran-Konzentrationen bis 1,2 Vol-% wurde auf eine Erhaltungsdosis von 0,6 - 0,8 Vol-% reduziert. Die Urinausscheidung sank auf 46,5%, die glomeruläre Filtrationsrate auf 80,4% und der effektive Nierenplasmastrom auf 70% des präoperativen Kontrollwertes. Die Autoren kommen zu der Schlußfolgerung, daß man dem Methoxyfluran unter den Inhalationsanästhetika hinsichtlich seiner Wirkung auf die Nierenfunktion eine relativ günstige Stellung einräumen müsse. HETRIK und Mit. (123) teilten 55 Patienten, die für kurze (1-2 Stunden) chirurgische Eingriffe vorgesehen waren in eine Methoxyfluran- und Kontrollgruppe ein. In beiden Gruppen wurde Methoxyfluran

bzw. Halothan in kleinster mit adäquater Narkose vertretbaren Menge verwendet. Die Nierenfunktion wurde prä- und postoperativ umfangreich geprüft. Weder klinisch, noch durch Laborbefunde konnte dabei eine Nierendysfunktion beobachtet werden. Bei 10 Patienten jeder Gruppe wurden zusätzlich prä- und postoperativ der Fluorid-Spiegel im Serum und im Urin bestimmt. Die Fluorid-Spiegel waren deutlich niedriger als jene, die früher im Zusammenhang mit Nephrotoxizität gemessen worden waren.

KIMURA und Mit. (149) konnten bei 30 Methoxyfluran-Narkosen weder eine Oligurie noch eine Polyurie beobachten,

7. Wirkung auf den Digestionstrakt

Der Mangel an Berichten über eine Methoxyfluran-Wirkung auf den Digestionstrakt darf im Sinne einer Nicht-Beeinträchtigung gewertet werden. HORATZ und SCHUMANN (129) zählen das Ausbleiben der bei einigen anderen Inhalationsanästhetika beobachteten postoperativen Nausea und das Fehlen von Erbrechen zurecht zu den Vorteilen von Methoxyfluran.

8. Wirkung auf verschiedene Substrate im Blut

Eine Einwirkung des Methoxyfluran auf die Oberflächeneigenschaften der Thrombozytenzellmembran vermutet KLEDA (279). Bei einem Gasdruck von 3,5 mmHg konnte die Thrombozytenaggregation von ADP in thrombozytenreichem Plasma des Kaninchens induziert, verhindert werden.

Unter Methoxyfluran-Narkose alleine ändert sich der Plasma-Cortisolspiegel kaum (149). Nach Beginn der Operation steigt der Plasma-Cortisolspiegel jedoch auch unter diesem Anästhetikum.

FREIBERGER und Mit. (94) untersuchten das Verhalten der Harnkatecholamine in der prä-, intra-, und postoperativen Phase bei längeren Methoxyfluran-Narkosen. In den frühen postoperativen Phase kam es zu einem hochsignifikanten Anstieg der Katecholaminproduktion bis zu 250% über dem Ausgangsniveau. Der intraoperative Adrenalinwert hingegen wurde noch unter dem Ausgangswert gemessen. Die entsprechende Noradrenalinausscheidung weicht gegenüber dem Ausgangswert nicht so

stark ab. Der postoperative Anstieg in Bezug auf den Basiswert liegt unter 200%.

Die soeben wiedergegebenen Werte dokumentieren die sympathikus-dämpfende Qualität des Methoxyflurans.

Die Katecholamin-Plasmawerte zeigen nur geringen Effekt auf eine Methoxyfluran-Anästhesie. ELLIOTT und Mit. (84) ließen 10 gesunde Versuchspersonen 25 Minuten spontan 1% Methoxyfluran einatmen. Der Noradrenalin-Spiegel zeigte dabei keine signifikante Veränderung. LI u. Mit. (164) bestimmten den arteriellen Plasmaspiegel, den venösen Nebenieren-Plasmaspiegel von Noradrenalin und Adrenalin bei 10 Hunden. Methoxyfluran wurde 30 Minuten in der Konzentration von 0,5% verabreicht. Der arterielle Spiegel von Noradrenalin und Adrenalin wurde nicht verändert, was den Befund der vorher zitierten Arbeit bestätigt. Jedoch wurde die Plasmakonzentration an Katecholaminen im venösen Schenkel der Nebenniere unter Methoxyfluran merklich gesenkt, was in Notfällen Methoxyfluran als ungeeignet erscheinen läßt.

9. Wirkung auf Säure-Basen-Haushalt

An 100 operierten Patienten wurde unter Methoxyfluran mit Spontanatmung prä-, postoperativ und 2 Stunden nach Operationsende p^H , pCO_2 , Standardbikarbonat, Basenüberschuß und Sauerstoffsättigung bestimmt, um den Einfluß von Methoxyfluran auf den Gasaustausch und den Säure-Basen-Haushalt zu überprüfen (1). Unter Spontanatmung kommt es infolge einer stets gleichzeitig alveolären Hypoventilation zu einer respiratorischen Azidose (die signifikante Erhöhung des arteriellen Kohlendioxid-Druckes normalisiert sich nach 2 Stunden) und zu einer metabolischen Azidose (Standardbikarbonat und Basenüberschuß sind bei Narkoseende gegenüber dem präoperativen Ausgangswert signifikant erniedrigt).

Die Sauerstoffsättigung sinkt unter Methoxyfluran bei Spontanatmung gleichzeitig deutlich ab. Es wird daher empfohlen Methoxyfluran nur unter kontrollierter Beatmung zu verabfolgen.

E) FLUROXENE

I. Geschichtlicher Überblick

Die Verbindung Trifluoräthyl-Vinyl-Äther, $\text{CF}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH=CH}_2$ auch Fluroxene, Fluromar oder nach der Nomenklatur der Nordisk Farmakope Naevn (NFN) Fluoxenum (241) genannt, wurde 1951 von JULIUS SHUKYS entwickelt. Es war das erste Fluor enthaltende gasförmige Anästhetikum.

In der Folgezeit beschäftigte sich J.C.KRANTZ in vielen Versuchen intensiv mit dem neuen Stoff. KRANTZ war es auch, der 1953 erstmals einen Menschen -Dr. M. SADOVE- mit Fluroxene anästhetisierte (154).

Die klinischen Versuche und Gutachten begannen 1954. ORTH und DORNETTE (209) sowie SADOVE und Mit. (233) berichten darüber. Zwei Jahre später, 1956, gab die Food and Drug Administration das Präparat zur allgemeinen Anwendung frei. Noch aber kam Fluroxene wegen Schwierigkeiten bei der Herstellung und hoher Kosten nicht auf den Markt.

Bis diese Hindernisse beseitigt waren, hatte das mit großem Aufwand propagierte Halothan längst seinen Siegeszug angetreten.

Erst 5 Jahre später wurde Fluroxene als allgemeines Anästhetikum in den Vertrieb aufgenommen. In Konkurrenz zu dem gut eingeführten Halothan und dem mittlerweile auch benutzten Methoxyfluran war der Erfolg und die Verbreitung anfangs nur gering. Allmählich wurden aber die speziellen pharmakologischen Vorteile immer bekannter, was die ursprüngliche Begeisterung neu aufleben ließ und das klinische Interesse - besonders im Zusammenhang mit der Anästhesie bei kardiovaskulären und anderen Problemfällen - wachrief.

II. Chemische und physikalische Eigenschaften

Fluroxene ist eine farblose, bei $42,7^\circ\text{C}$ kochende Flüssigkeit mit einem schwachen, uncharakteristischen Geruch bei anästhetischer Konzentration (157).

Im Gegensatz zu Halothan und Methoxyfluran ist Fluroxene sowohl

brennbar als explosiv in der Konzentration, die normalerweise bei der Anästhesie benötigt wird. Die Gefahr einer Explosion oder eines Feuers während der Anwendung erscheint schon viel geringer, wenn man weiß, daß die Minimalentzündungsenergie weit größer ist, als bei nicht halogenisierten Äthern (161). Der Schwellenwert für die Brennbarkeit liegt bei einem Lachgas-Sauerstoffgemisch bei einer Konzentration von 4,28% Fluroxene (213).

Bei einer Anwendung in Kombination mit N_2O und speziell mit Muskelrelaxantien reicht die für die Anästhesie geforderte Konzentration zur Entzündung nicht aus, sogar beim direkten Kontakt mit einer offenen Flamme. Die MAC von 3,4% verdeutlicht diese Feststellung noch einmal im Zahlenvergleich.

Die Anwesenheit von Wasserdampf in einem geschlossenen System kann die Schwelle der Entzündbarkeit noch weiter anheben. MILLER und DORNETTE (189) stellten als untere Grenze der Brennbarkeit anhand von Proben, die einem Kreisabsorptions-System entnommen wurden 7 1/2% fest. Andere Forscher (GRAMLING und VOLPIITO (110); ZEDICK und Mit. (303)) haben jedoch berichtet, daß es ihnen gelungen sei, Gemische mit 7 1/2% oder weniger in Sauerstoff zur Explosion zu bringen. Es wurde auch gezeigt, daß die Konzentration der Proben aus dem geschlossenen System häufig bei diesen Werten lagen. Daraus wurde geschlossen, daß diese Technik doch als potentiell feuergefährlich anzusehen sei.

Wasserfreie Verbindungen von Fluroxene mit Sauerstoff im Konzentrationsbereich von 4-8% sollen nur sehr schwer entflammbar sein, wegen des hohen Energiebedarfes bei der Entzündung. Vergleichend kann gesagt werden, daß Fluroxene durch die Halogenisierung 30 mal schwerer mit einem Funken zu entzünden ist als Äthyl-Äther. Das führte auch zu der Annahme, daß Fluroxene bei Operationen mit Elektrokautern eingesetzt werden könnte (188).

Um allen Gefahren aus dem Weg zu gehen, ist es ratsam, Fluroxene nur in Verbindung mit N_2O einzusetzen. Eine Konzentration von 77% N_2O (Alveolarkonzentration von 72%) senkt die minimale anästhetische Konzentration (MAC) beim Menschen, die für Fluroxene alleine 3,4% beträgt.

auf nur 0,8% (199). Andere Autoren berichten von ähnlichen Werten: bei 70% N₂O reduziert sich die MAC für Fluroxene auf 1,2% (235). Man spricht vom additiven Effekt des N₂O für Fluroxene. Eine präoperative Medikation von 10-12 mg Morphinum kann die MAC, wie MUNSON und Mit. (199) berichten, auch schon um 20% auf 2,7% reduzieren. Außer der Beseitigung der Feuergefahr lassen sich dadurch auch die Kosten beträchtlich senken.

In Verbindung mit Lachgas kann also Fluroxene in feuerungefährlichen Konzentrationen zu oberflächlicher Narkose eingesetzt werden. Lediglich die Einleitungsphase würde verlängert, wenn man auf eine höhere - allerdings wieder feuergefährliche - Konzentration verzichtet.

Der niedrige Löslichkeitskoeffizient von Fluroxene im Blut bedeutet einen schnellen Wirkungseintritt und ein kurzes Nachwirken - positive Eigenschaften eines Anästhetikums.

Im einzelnen stellte man folgende Partialkoeffizienten bei 37° C fest (201):

Wasser/Fluroxene	0,84
Blut/Fluroxene	1,37
Oliveöl/Fluroxene	47,7
graue und weiße Gehirns substanz	1,96
Leber/Fluroxene	1,88
Muskel/Fluroxene	3,11

Bei Temperaturabnahme verbesserte sich die Löslichkeit im Wasser und Öl.

Tabelle III gibt einen Überblick über weitere Charakteristika von Fluroxene (190):

Tabelle III:	Molekulargewicht	126,04
	Spezifisches Gewicht	1,13
	Siedepunkt	43,2° C
	Gesättigter Dampfdruck	
	bei 20°	286 mm
	bei 25°	370 mm
	bei 37°	600 mm
	Löslichkeit in Wasser (30°)	0,4 ml/100 ml
	Narkosebreite	2,4 - 8,0%
	Blutspiegel	15 - 60 mgm/100 ml
	MAC-1 beim Menschen	3,4% Gas
	MAC-1 bei Hunden	6,0% Gas
	MAC-1 bei Katzen	4,0% Gas

III. Pharmakologische Eigenschaften

1. Narkotische Wirksamkeit

Die narkotische Wirksamkeit von Fluroxene -standardisiert durch die "minimum anesthetic concentration" (MAC)- beginnt bei 3,4 Vol-%. Die "MAC-awake" für Fluroxene wird mit $2.20 \pm 0,49\%$ angegeben. Der Quotient von "MAC-awake" und MAC beträgt 0,60.

2. Resorption

MUNSON und Mit. (200) erarbeiteten eine Versuchsanordnung zur Klärung der Resorptionsfähigkeit des menschlichen Körpers für Fluroxene. 6 gesunde Probanden atmeten Fluroxene in der gleichbleibenden Konzentration von 0,5% ein, bis zu einer alveolären Konzentration von 0,25%, die in der Folgezeit konstant gehalten werden sollte. Gefragt war die Volumenmenge eingeatmeten 0,5%-igen Gases in der Zeiteinheit, die zur Konstanthaltung der alveolären Konzentration nötig war. Der Bedarf fiel rasch von einem Anfangswert von 15ml pro Minute -bis zum Ende der 1. Minute nach Erreichen der alveolären Ausgangskonzentration von 0,25% - auf 5,3ml pro Minute nach 10 Minuten und schließlich 3,4ml/Minute nach 60 Minuten. Zur Konstanthaltung einer bestimmten alveolären Konzentration und damit einer gewissen Narkosetiefe wird also bei Fluroxene bis zum Ablauf einer Stunde eine ständig abnehmende Gasmenge benötigt.

3. Metabolismus und Biotransformation

In einer 1971 veröffentlichten Arbeit berichtet COHEN, E.N (54) über den Metabolismus von Fluroxene bei der Maus und beim Hund. Als Metaboliten von ^{14}C -markiertem Fluroxene wurden Trifluoräthanolglucuronid, Trifluoracetsäure und $^{14}\text{CO}_2$ gefunden (27).

Fluroxene Biotransformation

Wahrscheinliche
Enzyme

Inhibitoren

P 450 System

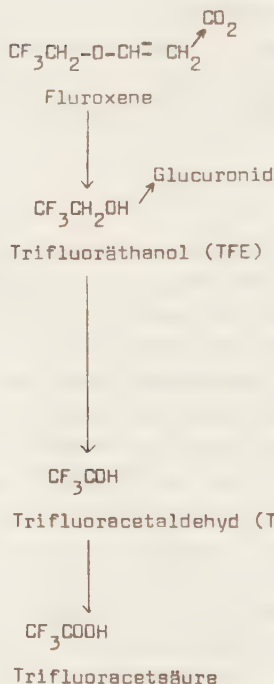
Tetrachlorkohlenstoff

Mikrosomales
Äthanol-oxidie-
rendes System
(MEOS)
Alkohol Dehydro-
genase (ADH)
Katalase

Tetrachlorkohlenstoff
Pyrazol
Aminotriazol

Acetaldehydoxi-
dase

Disulfiram



Diese Stoffwechselprodukte machten bei der Maus 9,34 - 11,3% der injizierten Dosis aus. Nach einer Vorbehandlung der Mäuse mit Enzyminduktoren, Phenobarbital, 3-Methylcholantren und 3,4 Benzpyren nahm der Metabolismus von Fluroxene signifikant zu. Prämedikation mit Diäthyläther und N_2O zeigten einen leicht stimulierenden Effekt auf die Biotransformation von Fluroxene. Keine Veränderung konnte nach einer Vorbehandlung mit Fluroxene und Methoxyfluran gemessen werden (27).

Nach vorheriger Verabreichung von Aktinomycin D wurde jedoch die Abbaureaktion blockiert, wie auch hepatotoxische Dosen von Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff den Metabolismus herabsetzten. Hieraus läßt sich folgern, daß die Leber der Sitz des Fluroxene-Metabolismus ist.

Bei Untersuchungen an Menschen mit ^{14}C markierten Fluroxene, wurde im 24 Std.Urin 12,1 - 15,4% der injizierten Dosis als nicht gasförmige Metabolite gefunden. Die Exkretionsrate war anfänglich 1%/Std. und betrug während der letzten 12 Stunden 0,3 bis 0,5%.

4. Toxizität

Wenn sich die freiwerdenden Metabolite bei Tier und Mensch quantitativ auch nicht stark unterscheiden, so unterscheiden sie sich doch qualitativ erheblich. Bei Tieren wird Fluroxene hauptsächlich zu TFE und nur in geringem Ausmaß zu TFAA abgebaut, während beim Menschen TFAA der entscheidende Metabolit ist und die TFE-Fraktion weniger als 1% ausmacht (277).

Mäuse sterben innerhalb 5-24 Stunden in einer charakteristisch kauern den Stellung und mit ungewöhnlich früh einsetzender Totenstarre nach einer Narkose mit 4,5% Fluroxene (42).

Der Effekt der Fluroxene-Narkose auf die postanästhetische Mortalität dieser Mäuse kann durch die -wie oben beschrieben- unterschiedlich freiwerdenden Metabolite nicht auf den Menschen übertragen werden.

In Versuchsreihen (40, 42, 41) konnte aber gezeigt werden, daß der postanästhetische Tod früher und häufiger eintritt, wenn die Mäuse mit Phenobarbital vorbehandelt werden, was die Produktion der Metabolite durch eine Leberenzymstimulierung erhöht.

Eine Unterdrückung der Leberenzymaktivität durch Enzyminhibitoren kann andererseits bei Mäusen die postnarkotische Toxizität einer Fluroxene-Anästhesie verhindern. Aminotriazol, ein Katalysatorinhibitor, Pyrazol, ein Inhibitor der Alkoholdehydrogenase und Tetrachlorkohlenstoff, ein P_{450} -Inhibitor, bewahrten die Versuchstiere nach einer andernfalls tödlichen Dosis von Fluroxene vor dem postnarkotischen Tod (41). Disulfiram, ein Azetaldehyd - Oxydase-Inhibitor, reduzierte - wie auch Äthanol - die postnarkotische Mortalität.

Hiernach konnte als erwiesen gelten, daß die Stoffwechselprodukte toxisch sind.

Das bei Tieren anfallende TFE ist nun aber 7 - 12 mal toxischer (144) als das beim Menschen fast ausschließlich freiwerdende TFAA, was die Mäusesterblichkeit im vorgenannten Versuch erklärt.

Unter besonderen Bedingungen, speziell bei vorgeschädigten Organsystemen, kann Fluroxene auch beim Menschen toxisch wirken: Leber und Niere sind die wichtigsten Ausscheidungsorgane für die Anästhetika und ihre Metabolite. Durch Funktionsstörungen in beiden Organen kann es zu Veränderungen des normalen Abbaus und der üblichen Ausscheidungsrate kommen. Ein anderer Abbauweg kann plötzlich begünstigt werden, eine ungewöhnlich hohe Produktion von TFE oder eines anderen toxischen Metaboliten kann verantwortlich für eine hepatische Nekrose bei einem Patienten sein. Durch gleichzeitige Abnahme der Clearance der Fluroxene-Metaboliten kann die Toxizität gesteigert werden (277).

Außer an Mäusen wurde die Toxizität von Fluroxene auch an Hunden, Katzen, Kaninchen und am Menschen untersucht. 1953 hatten noch KRANTZ und Mit. (154) bei Hundeversuchen keine Abnormalitäten des Blutdruckes, Blutharnstoffes, Blutstickstoffes, Blutzuckers oder der Gerinnungszeit festgestellt. Die Hunde waren allerdings an 3 verschiedenen Tagen nur jeweils 1 Stunde dem Anästhetikum Fluroxene ausgesetzt.

Demgegenüber starben 9% aller Hunde, Katzen und Kaninchen (144), die Fluroxene pro Tag jeweils 4 Stunden ausgesetzt waren, nach 1 - 3 maliger Exposition. Die Tiere hatten vor ihrem Tod blutige, schleimige Diarrhoe, Ataxie, Hypotension und Anfälle.

Die Blutgerinnung betreffende Studien an 5 Hunden zeigten eine Abnahme der Thrombozytenwerte, ein Sinken des Fibrinogenspiegels und signifikant verlängerte Prothrombinzeiten.

Histologische Untersuchungen der Leber, Niere, Lunge und verschiedener Abschnitte des Gastrointestinaltraktes ließen Entzündungen der kleinen Arteriolen erkennen. Ein Versuch, durch eine adrenerge Blockade mit Phentolamin oder Guanethidin bei Hunden die Mortalität zu verringern, scheiterte.

Nach Fluroxene-Narkosen beim Menschen fand man weder okkultes Blut im Stuhl oder Urin, noch konnte eine bedeutende Änderung der Blutgerinnung objektiviert werden. Histologische Untersuchungen der Appendix von 19 mit Halothan und 10 mit Fluroxene narkotisierten Patienten erbrachten keine Unterschiede.

Auch diese Versuche mit dem Ergebnis der differenten Toxizität für Mensch und Tier sind verständlich durch den unterschiedlichen Abbaumechanismus von Fluroxene: 20 - 50% der nicht gasförmigen Produkte von Fluroxene bei Hunden waren Trifluoroäthanol, im Gegensatz dazu beim Menschen nur 0,62% (27).

Zusammenfassend muß daher noch einmal gesagt werden, daß Tierversuche keine Garantie für den gefahrlosen Einsatz des zu prüfenden Stoffes beim Menschen bieten, daß aber umgekehrt tödlich verlaufene Tierexperimente noch lange keine tödliche Gefahr für den Menschen bedeuten muß.

WARDELL (290) sieht folglich den optimalen Weg der Prüfung einer Substanz darin, schon nach einigen grundlegenden Arbeiten mit dem Tier frühzeitig mit sorgfältigen Studien am Menschen zu beginnen. Die umfangreichen zweifelhaften Untersuchungen am Tier - wie heute noch üblich - könnten seiner Meinung nach entfallen.

IV. Wirkung auf die verschiedenen Organsysteme

1. Allgemeine klinische Beobachtungen

Fluroxene wird - wie MORRIS (190) berichtet - im Narkosestadium I eine starke analgetische Wirkung nachgesagt. Die Zeichen der Allgemeinnarkose unterscheiden sich merklich von denen bei Äther, sind aber ähnlich den einer Zyklopropananästhesie.

Bewußtlosigkeit tritt schnell ein und die Narkose wird schnell wirksam. Ein Exzitationsstadium wird selten beobachtet und ein Larvngospasmus kaum.

Im Narkosestadium II ist die Atmung regelmäßig, die Pupillen sind eng und laterale Augenapfelbewegungen werden deutlich. Ist allerdings die Tiefe einer chirurgischen Narkose erreicht, werden die

- 1 -

Augäpfel fixiert, die Pupillen werden allmählich weiter (aber nicht so schnell, wie bei Diäthyläther. und reagieren weniger auf Licht (65). Diese Reaktionen werden auf den erhöhten Sympathikotonus und eine Zunahme der im Blut zirkulierenden Norepinephrine zurückgeführt.

Die gleichen Autoren beschreiben eine verstärkte Tränensekretion (bei einer MAC von 2,4%).

Das Atemzugvolumen nimmt ab, während es zur Tachypnoe kommt.

2. Wirkung auf Vegetativum, zentrales und peripheres Nervensystem

Die elektroenzephalographischen Muster zeigen eine fortschreitende Veränderung, die mit der Tiefe der Narkose korreliert (132).

Diese Veränderungen stimmen nicht immer überein mit den klinischen Zeichen der Narkose. Die Tiefe der Narkose ist nach allgemeiner Meinung schwierig zu beurteilen. Blutdruckabfall wird beobachtet, ohne daß vorher aus dem EEG eine Warnung für eine Veränderung der Narkosetiefe entnommen werden kann (99).

IWATSUKI und Mit. nach MORRIS (190) berichten von 9 unterschiedlichen EEG-Mustern bei Narkosen nur mit Fluroxene und ihrer Korrelation zu arteriellen Blutwerten zwischen 10 und 50 mgm%. Die letzten beiden Muster wurden aufgezeichnet in tiefer Narkose jenseits des Wertes der "burst suppression".

Im einzelnen werden in den verschiedenen Narkosestadien folgende EEG-Aktivitäten beobachtet (52): Bei 15-25 Hz tritt Bewußtlosigkeit ein. Reguläre Oszillation tritt bei zunehmender Narkosetiefe, in Verbindung mit schnellen Ausschlägen auf. Die regulären Wellen beginnen bei 6-8 Hz und sinken allmählich auf 3-5 Hz, während ihre Amplitude langsam zunimmt. Der chirurgische Eingriff ist möglich, wenn die dominante Frequenz unterhalb 6 Hz liegt. Eine weitere Erhöhung der Fluroxene-Konzentration läßt polymorphe Wellen von 2-4 Hz entstehen, die schließlich langsamer werden.

Andere Autoren (132, 136) berichten von ähnlichen Ergebnissen. Patienten, die nach einer Einleitung mit N_2O nur noch mit Fluroxene

beatmet wurden, boten bei der hohen Konzentration das Bild einer kurzdauernden Suppression. Andere Versuche gehen von stabilen Fluroxene-Konzentrationen in der endexpiratorischen Atemluft aus.

Die Untersuchungen von CLARK und ROSNER (52) an Freiwilligen unter Normokapniebedingungen zeigten, daß niedrigere Konzentrationen als CUNC (=concentration, which cause unconsciousness) langsam die Frequenz und die Amplitude der Alpha-Wellen herabsetzen. Es treten intermittierende 15-20 Hz Wellen auf. Überschreitet dagegen die Konzentration den CUNC (1,4-1,5% endexpiratorischer Fluroxene-Gehalt) nehmen Amplitude und Dauer der Wellen zu. Bei einer der MAC entsprechenden Konzentration (= 3,50 - 3,87% endexpiratorische Fluroxene-Gehalt) zeigt das EEG hauptsächlich 20-25 Hz-Wellen mit einigen kleinen 4 Hz-Wellen. Die Kombination mit N_2O beseitigt die schnellen Oszillationen und vergrößert die 4 HZ-Wellen. Bis zu diesem Stadium wurden mit Äther ähnliche Frequenzen gemessen. Bei einer Konzentration von 6.9% endexpiratorischem Fluroxene-Gehaltes herrschen allerdings 10-12 Hz-Aktivitäten vor. Hier konnten die langsamen, polymorphen, sonst durch Äther produzierten Wellen nicht beobachtet werden.

Das soeben Gesagte läßt sich in wenigen Worten noch einmal verdeutlichen: niedrige Fluroxene-Konzentrationen eliminieren unspezifische Aktivitäten, scheinen aber einige frühe spezifische Potentiale zu belassen. In einer Konzentration im MAC-Bereich beseitigt Fluroxene allerdings die gesamte provozierte körperliche Reaktion (the entire somatic response).

Mit Versichen an Katzen testete SKOVSTED und PRICE (248) die Wirkung von Fluroxene auf den präganglionären zervikalen Sympathikus und den arteriellen Druck, sowie den Effekt beider Komponenten auf die Stimulation des Aorta-Depressor-Nerven. Man arbeitete mit 3 Fluroxene-Konzentrationen: 4, 8 und 12% endexpiratorischem Gasgehalt. Bei gesunden Katzen veränderte 4% Fluroxene weder die Aktivität des sympathischen Nervensystems noch den arteriellen Blutdruck. Die 8%-ige Fluroxene-Konzentration bewirkte jedoch eine deutliche Aktivitätssteigerung des Sympathikus. 12% Fluroxene-Konzentration konnte die vegetative Erregung nicht weiter steigern, senkte aber den arteriellen Druck signifikant. Tiere, denen man die Barorezeptoren operativ

entfernt hatte, reagierten anders: eine Vertiefung der Fluroxene-Narkose führte zu einem progressiven Abfall des arteriellen Druckes, während die Aktivität des sympathischen Nervensystems unverändert blieb.

Barostatische Reflexe konnten durch 4% Fluroxene nicht beeinträchtigt werden. 8% Fluroxene unterdrückte die Reflexe bereits signifikant und 12% hoben sie ganz auf.

Daraus schlossen SKOVSTED und PRICE, daß Fluroxene, wie Cyclopropan und Diäthyläther die Depressorneurone der Medulla unterdrückt und auf diesem Wege eine Exzitation des zentralen Nervensystems verursacht. Nach dem zentralen Nervensystem wenden wir uns jetzt der peripheren neuromuskulären Übertragung zu. Mit zunehmender Narkosetiefe nimmt die Refraktärzeit der Muskulatur zu, wie EPSTEIN und JACKSON (85) an einem Kollektiv von 13 Probanden eindeutig zeigen konnten. Die Tiefe der Narkose hatte jedoch wenig oder keinen Effekt auf die indirekt hervorgerufenen Zuckungen. Hieraus läßt sich die unmittelbare Wirkung des Anästhetikums auf die neuromuskuläre Verbindung (=motorische Endplatte) bei Menschen herleiten. Zur neuromuskulären Blockade kommt es jedoch nicht.

Der Effekt von Fluroxene auf die Refraktärperiode steht im Gegensatz zu den der nicht depolarisierenden neuromuskulären Blockern.

3. Wirkung auf Herz und Kreislauf

In einem anderen Zusammenhang wurde oben schon einmal die Wirkung von Fluroxene auf den arteriellen Blutdruck erwähnt. Im Rahmen der Zusammenstellung aller kardiovaskulären Reaktionen der Fluroxene-Anästhesie soll hierauf noch einmal intensiver eingegangen werden. Gerade der Blutdruck, als wichtiger Indikator des kreislaufmäßigen Wohlbefindens wird bei Versuchen mit neuen Anästhetika scharf beobachtet. Um so verblüffender die unterschiedlichen Aussagen der verschiedenen Autoren.

Zu Beginn der klinischen Anwendung von Fluroxene bemerkte VIRTUE (Gainza et.al. 1956) (99) plötzliche und beängstigende Blutdruckabfälle als erste Zeichen einer tiefen Narkose. In späteren Vergleichen mit Malothen konnte allerdings gezeigt werden, daß die Narkose unter Fluroxene weit stabiler war, der Blutdruck weniger

stark absank und das Herzminutenvolumen sich gar nicht veränderte (289). Stand am Anfang die Angst des plötzlichen Blutdrucksturzes im Vordergrund, wird von CULLEN und Mit. 1972 (65) das direkte Gegenteil behauptet.

Während der Narkose mit Fluroxene, schreiben die Autoren, nimmt mit zunehmender Narkosetiefe das HMV und der arterielle Blutdruck signifikant zu.

Einschränkend äußerte sich ein anderes Team noch 2 Jahre zuvor (67): der mittlere arterielle Blutdruck nimmt nur bei 12% Fluroxene zu, bei niedrigeren Fluroxene-Konzentrationen bleibt er unverändert. Die letzte Aussage stützt sich auf eine Untersuchung an 11 unbehandelten Freiwilligen bei konstantem P_{aCO_2} und konstanter Temperatur. Unter gleichen Bedingungen wurde noch einmal von EGER und Mit. (79) Versuche gemacht. Der arterielle Blutdruck wurde dabei "nahe oder oberhalb" des Kontrollwertes gefunden. Nach 4 - 5 Stunden Narkosedauer blieb der arterielle Druck noch konstant oder nahm während einer oberflächlichen Narkose ab.

In einer neueren Arbeit von MERIN und CHAPMAN 1972 (183) kann man von einer dosisabhängigen Abnahme des Aortendruckes lesen. Hier kann man nun wieder an eine schon 1957 gemachte Aussage anknüpfen. DUNDEE, LINDE und DRIPPS (77) schrieben damals, daß weder leichte noch tiefe Fluroxene-Narkosen einen signifikanten Effekt auf den arteriellen Druck beim Menschen haben. Nur bei 25% der Patienten sank der arterielle Druck in tiefer Fluroxene-Narkose ab.

In der gleichen Arbeit werden Fluroxene-Konzentration im Blut und klinische Anzeichen der Narkosetiefe korreliert mit dem arteriellen Druck während der Narkose. Obwohl die Prämedikation uneinheitlich war und die meisten Werte während einer Operation gemessen wurden, zeigte die absolute Veränderung des arteriellen Druckes eine überraschend lineare Beziehung zu den beiden anderen Variablen. Bei Blutwerten von ungefähr 5 mg% lag der mittlere arterielle Druck 18 - 20 mmHg über dem Ausgangswert. Bei 40 - 50 mg% war der mittlere arterielle Druck um 20 - 30 mmHg unter den Kontrollwert abgesunken.

Alle oben erwähnten Aussagen lassen sich aber auch nicht durch die zuletzt zitierte Arbeit auf einen gemeinsamen Nenner bringen.

Bei anderen Parametern des kardiovaskulären Systems waren die Ergebnisse der einzelnen Autorengruppen weniger unterschiedlich. Bei allen Probanden einer 11-köpfigen Gruppe war das Herzschlagvolumen bei 5 und 9%-igen alveolären Fluroxene-Konzentration nach einstündiger Narkose nicht vom Kontrollwert vor Narkoseeinleitung abgewichen (67). Erst bei 12% Fluroxene kletterte das Herzschlagvolumen und der Puls in den ersten 90 Minuten 50% über die Kontrollwerte. Nach 5 Stunden wurden sogar noch höhere Werte gemessen.

Mit zunehmender Narkosetiefe nimmt bei Fluroxene das HMV signifikant zu, schreiben CULLEN und Mit. (65).

Fast identisch sind die Ergebnisse von EGER und Mit. (79). Das Herzminuten- sowie das Schlagvolumen bleiben bei niedrigen Fluroxene-Konzentrationen während der ersten Stunde nahe oder höchstens wenig oberhalb des Ausgangswertes.

In einer anderen Arbeit (182) wird die gleiche Aussage hinsichtlich der Fluroxene-Konzentration noch präzisiert: HMV und Myokardfunktion bleiben bei einer MAC von 3 - 4% stabil.

Eine länger dauernde Narkose stimuliert nach EGER und Mit. allerdings das kardiovaskuläre System. So steigt nach 4 - 5 Stunden Narkose das HMV, das Schlagvolumen, die Herzfrequenz und der O_2 -Verbrauch an. Der totale periphere Widerstand nimmt ab. Die Ursache der Stimulation, die im Zusammenhang mit der Narkosedauer gebracht wird, bleibt für die Autoren ungelöst.

CULLEN und Mit. versuchen den Effekt der Zunahme der sympathischen Aktivität zu erklären, was durch den objektivierten Plasmakatecholamin-Anstieg während der Narkose untermauert wird.

Der zentrale Venendruck ist unabhängig von der Fluroxene-Konzentration erhöht. Bei längerer Narkose unter konstanter Konzentration fällt der ZVD dann wieder ab (67).

Während Fluroxene also auf die Zirkulation insgesamt stimulierend wirkt, weist die frühe Erhöhung des ZVD nach CULLEN und Mit. auf eine myokarddepressive Wirkung von Fluroxene hin.

Die Herzfrequenz wird unter Fluroxene - wie ORTH und DORNETT (209) 1955 nach Versuchen mit 40 Patienten aller Altersstufen berichten - um 10 - 20 Schläge pro Minute angehoben.

SADDOVE und Mit. (232) 1965 finden bei mit Thiopental eingeleiteten Fluroxene-Narkosen 6 mal eine Tachykardie, 3 mal eine Bradykardie und in 28 Fällen keinerlei Frequenzveränderung.

Bei Hunden kann nach KRANTZ und Mit. 1953 (154) häufig eine Tachykardie festgestellt werden.

Aber sogar mit einer provozierenden Dosis von Epinephrine, die normalerweise bei Zyklopropan eine ventrikuläre Tachykardie auslösen würde, gibt es bei Fluroxene kaum ein Anzeichen einer Herzrhythmusstörung (99).

Während einer späteren Versuchsserie mit der doppelten Epinephrine-dosis stirbt allerdings eines von 12 Tieren an Herzflimmern (137).

Eine Gruppe von Klinikern benutzte Epinephrine routinemäßig während Fluroxene-Narkosen in vielen hundert Fällen und forderte Herzrhythmusveränderungen mit intravenösen Epinephrinegaben beim Menschen förmlich heraus (1 g/kg KG in 15 Sek.-Intervall verabreicht). Vorzeitige ventrikuläre Erregungen konnten bei 3 von 5 Patienten beobachtet werden, aber in keinem Fall kam es zu einer ventrikulären Tachykardie (218)..

Da eine solche Reaktion unter den gleichen Bedingungen beim wachen Menschen die Regel wäre, scheint es, daß Trifluoräthyl-Vinyl-Äther, wie Diäthyl-Äther, das Herzleistungssystem nicht für den Epinephrine-Effekt "sensibilisiert", wie das bei Zyklopropan, Trichloräthylen und anderen Stoffen der Fall ist.

KATZ und EPSTEIN 1968 (146) kommen daher zu dem Schluß, daß von allen halogenisierten Anästhetika Fluroxene am wenigsten befürchten läßt, daß bei gleichzeitiger Anwendung von Epinephrine schwere Arrhythmien entstehen.

Die Reaktion des Kreislaufs auf Hyperkapnie im Wachzustand und unter Fluroxene-Narkose wurde an 9 Freiwilligen von CULLEN und Mit. 1971 (66) untersucht. Die CO₂-Inhalation bei bewußtseinswachen Personen ließ das Herzminutenvolumen, die Herzfrequenz, den mittleren arteriellen Blutdruck ansteigen und die Myokardfunktion zunehmen. Der

zentralvenöse Druck und der totale periphere Widerstand nahmen ab.

Während der Narkose - sowohl bei 5- wie bei 9%-iger alveolärer Fluroxene-Konzentration - wurde die Reaktion des Herzminutenvolumens auf CO_2 um 40% gegenüber dem Kontrollversuch abgeschwächt, besonders wegen der Herzfrequenzabnahme und der geringen Myokardfunktionssteigerung auf die Hyperkapnie hin. Die Wirkung von CO_2 auf andere kardiovaskuläre Elemente war ähnlich abgeschwächt. Die Ergebnisse legen nahe, daß Fluroxene die Reaktion des Sympathikus auf die Hyperkapnie dämpft. Die verminderte Herzminutenvolumenzunahme bei gleichzeitiger Hyperkapnie war mit Fluroxene geringer als mit Halothan oder tiefer Zyklopropan-Narkose.

Zum Abschluß der Besprechung der kardiovaskulären Reaktionen auf Fluroxene noch 2 Arbeiten über Fluroxene-Wirkungen bei herzklappenkranken Patienten.

Bei 9 Patienten, die wegen einer Aortenklappenerkrankung operiert werden mußten, wurde der arterielle Mitteldruck, der zentralvenöse Druck, der "cardiac index", das Schlagvolumen und der Index des zentralen Blutvolumens gemessen. Alle Messungen wurden vor Beginn der Operation durchgeführt. Der arterielle Mitteldruck wurde nicht beeinflusst. Der ZVD stieg vorübergehend an, war aber bei der 3. Messung wieder auf dem Ausgangswert. Der durchschnittliche "cardiac index" fiel nach Narkoseeinleitung um 21%, was noch nicht signifikant ist. Das Schlagvolumen jedoch fiel in signifikanter Weise um 43% ab - teilweise bedingt durch die Erhöhung der Pulsfrequenz durch das Muskelrelaxans Gallamin. Nicht beeinflusst durch die Narkoseeinleitung wurde auch der zentrale Blutvolumenindex, der allerdings bei der 3. Messung um 12% abfiel.

Man schloß aus dem Versuch, daß die kardiovaskuläre Stabilität, die bei gesunden Versuchspersonen unter Fluroxene-Narkose beobachtet wurde, auch bei Patienten mit mittlerem bis schweren Herzversagen festzustellen ist. Dadurch erscheint Fluroxene ein ideales Anästhetikum für kardial geschädigte Patienten zu sein (294).

Die 2. Arbeit (295) berichtet von 14 Patienten mit Aortenstenose, bei denen die Hämodynamik vor und nach Fluroxene gemessen wurde.

6 Patienten hatten eine muskuläre subvalvuläre Aortenstenose, 8 hingegen eine einfache Aortenklappenstenose. In der Narkose ergab sich

ein deutlich unterschiedliches Verhalten der beiden Gruppen. Die 6 Patienten mit subvalvulärer Stenose zeigten anhaltend einen erhöhten "cardiac index" und erhöhtes Schlagvolumen, sowie einen Anstieg des mittleren arteriellen Druckes und eine Abnahme des peripheren Widerstandes.

Die Patienten mit Klappenstenose boten nach Einleitung mit einem kurz wirksamen Barbiturat das zu erwartende Bild bei Fluroxene-Narkose: Herabsetzung des "cardiac index" und des Schlagvolumens, Erhöhung des ZVD, unveränderter arterieller Mitteldruck und eine leichte Zunahme des peripheren Gesamtwiderstandes.

Dieser Unterschied war so gleichförmig und so deutlich, daß er als "Diagnose in der letzten Minute" einer muskulär bedingten Ausflußbehinderung in Frage käme. Die Autoren warnen dann noch in solchen Fällen vor positiv inotropen Substanzen. Betablocker könnten die Herzleistung dieser Patienten hingegen eindrucksvoll verbessern.

4. Wirkung auf Respirationstrakt und Atmung

Zusammen mit Halothan und Zyklopropan wurde von MUNSON und Mit. 1966 (198) die Wirkung von Fluroxene auf die Ventilation und die Reaktion der Atmung auf CO_2 an gesunden, nicht prämedizierten Personen untersucht.

Die normale Veränderung der Atmung auf einen CO_2 -Reiz nahm bei jedem Agens in dem Maße ab, wie die Tiefe der Narkose zunahm.

Während einer tiefen Fluroxene-Narkose, erreichte der ventilatorische Mittelwert - wie auch bei Halothan - den Grad einer Apnoe. Während der Zyklopropan-Narkose gleicher Tiefe, betrug die mittlere Ventilationsreaktion immerhin noch 40% des Mittelwertes vor Narkosebeginn. Der Mittelwert des P_{aCO_2} in jedem Stadium einer Fluroxene-Narkose war bei Spontanatmung geringer als bei Halothan-Narkosen. Der P_{aCO_2} Mittelwert von Zyklopropan während tiefer Narkose war ebenfalls geringer als von Halothan. Die Atemfrequenz nahm mit zunehmender Narkosetiefe bei jedem der 3 Anästhetika progressiv zu.

Die Autoren schließen aus ihrer Arbeit, daß bei gleichwirksamer anästhetischer Konzentration Halothan und Fluroxene auf die Atmung

depressiver wirken als Zyklopropan.

In den ersten Beobachtungen der Effekte von Fluroxene auf die A⁺-mung wird wiederholt von der Neigung zu einer Tachypnoe berichtet (78).

Das Auftreten der Tachypnoe bei tieferen Fluroxene-Narkosen glaubte man - wie bei Trichloräthylen - auf die erhöhte Ansprechbarkeit der Ein- und Ausatemungsreflexe zurückführen zu können (78).

Eine neuere Arbeit, die sich mit dieser These beschäftigt, kommt zu dem Schluß, daß anstatt einer Sensibilisierung des Hering-Breuer - Reflexes dieser Kontrollmechanismus unter Allgemeinnarkose zumindest teilweise, wenn nicht ganz ausgeschaltet ist. Einer zunehmenden Anstrengung könnte also keine gesteigerte Arbeitsbelastung folgen (212). Es wird weiter angedeutet, daß die beste Technik die assistierte oder kontrollierte Beatmung durch mechanische Vergrößerung des Atemvolumens (respiratory volume) sei.

Bei frühen Laborversuchen mit Hunden wird das Auftreten von Lungen-ödemem erwähnt (203), was auch später noch häufiger beobachtet wird. Die Erscheinung war allerdings immer verbunden mit sehr langen Narkosen und einer höheren Konzentration als notwendig (MAC = 2 oder mehr).

5. Wirkung auf Leber

Bei Untersuchungen an Menschen konnten keine postnarkotischen Veränderungen der Leberfunktion beobachtet werden (30, 233). Auch MORRIS 1960 (192) konnte anhand aller Leberfunktions-tests keine signifikant größere Veränderung der Leberfunktion nach Lachgas-Fluroxene als nach Lachgas-Curare feststellen. Sogar eine bewußte CO₂-Exposition während einer Fluroxene-Narkose führte zu keiner Leberschädigung im krassen Gegensatz zu ähnlichen Versuchen mit Chloroform, Halothan und Methoxyfluran (191).

Auch bei anderen leberspezifischen Tests stand die Fluroxene-Wirkung im Gegensatz zu Halothan und Chloroform.

Anästhetische Konzentrationen dieser beiden zuletzt genannten Anästhetika bewirken in der Leber der Ratte in vivo nach einer Vorbehandlung

mit Phenobarbital die mikrosomale Peroxidation. Fluroxene - wie auch Äther - haben diese Eigenschaft nicht (32).

Wohl grundsätzlich ähnlich, aber in der Potenz doch unterschiedlich war die Wirkung von Fluroxene und einigen anderen Anästhetika auf die Hemmung der Glutamatoxidation (205). Man setzte Mitochondrien einer Rattenleber verschiedenen Konzentrationen von Fluroxene aus. Polarographische Messungen der O_2 -Aufnahme während der Glutamatoxidation zeigten eine dosisabhängige reversible Atmungshemmung im Narkosestadium III, im Gegensatz dazu bleibt die Succinatoxidation im Stadium III unbeeinflusst, obwohl die Atmungskette bei höherer anästhetischer Konzentration irreversibel geschädigt wurde.

Fluroxene hemmt die Glutamatoxidation, indem es - wie andere Inhalationsanästhetika - den Elektronentransport bei der NADH-Dehydrogenase blockiert. Für Halothan, Methoxyfluran und Enflurane wurde die gleiche intramitochondriale Hemmung schon vorher nachgewiesen. Man berechnete für alle 5 untersuchten Agentien die Konzentration, die im Narkosestadium 3 die Atmung um 50% einschränkt (ID_{50}). Dabei fand man eine umgekehrt logarithmische Beziehung zur Fettlöslichkeit.

Die Potenz in vitro (ID_{50}) stand in direkter Relation zur Potenz in vivo (MAC). Diese Verknüpfung läßt an ähnliche molekulare Aktionsmechanismen denken.

Tabelle IV

Anästhet. Potenz und Fettlöslichkeit von 5 Anästhetika (205).

Tabelle IV:

	ID_{50} in Prozent	Öl/Gas Partialkoeff. bei 37° C	MAC in Prozent
Fluroxene	18,88	48	3,4
Diäthyl-Äther	7,61	65	1,92
Enflurane	2,62	95	1,68
Halothan	1,45	224	0,77
Methoxyfluran	0,62	970	0,16

Beim Bericht über die Fluroxene-Wirkung auf die Leber soll der ein-

zige in der Literatur beschriebene Fall eines Ikterus nach einer Fluroxene-Narkose nicht verschwiegen werden. Er sei nicht "verhängnisvoll" verlaufen, berichten die Autoren (118).

6. Wirkung auf Niere

Es wurden keinerlei nachteilige Auswirkungen auf die Niere berichtet. Die Harnstoff Clearance im Anschluß an eine Fluroxene-Narkose läßt genauso wenig oder gar keine Veränderungen erkennen wie bei den meisten anderen Anästhetika (99).

7. Wirkung auf Gastrointestinaltrakt

Im Gastrointestinaltrakt kommt es unter Fluroxene zu einer Abnahme des Tonus und der Aktivität der glatten Muskulatur. Kurz nach Wiedererlangen des Bewußtseins ist die Normalfunktion allerdings wiederhergestellt. Übelkeit und Erbrechen wird seltener beobachtet, als bei Diäthyläther. Durch genaue Beobachtung der Atmung und Vermeidung Überlanger oder zu tiefer Narkose lassen sich diese Nebenwirkungen weiter verringern (99).

8. Wirkung auf verschiedene Substrate im Blut

In einem Hundeversuch produzierte Fluroxene eine signifikante metabolische Azidose, sowohl bei einer MAC von 6,5%, als auch bei einer 2-3-fachen MAC (13,8%) (77). Der Laktatspiegel im arteriellen Blut war allerdings gleich hoch bei Hunden, die mit 73% N_2O beziehungsweise niedrigen Fluroxene-Konzentrationen narkotisiert wurden, obwohl, wie oben beschrieben, MAC von Fluroxene im Gegensatz zu N_2O signifikante metabolische Azidosen entwickelt.

Der Fettsäurespiegel nahm unter Fluroxene nicht zu, sondern nahm bei höherer Konzentration sogar ab.

Der Blutzucker, bei 6,5% Fluroxene noch im Normbereich, war bei 13,6% leicht erhöht.

Tabelle V gibt einen Überblick über die arterielle Substratkonzentration bei 6,5% und 13,8% Fluroxene:

Tabelle V:

Substrat im art. Blut	Fluroxenekonzentration	
	6,5%	13,8%
Laktat	22,0 mg%	41,3 mg%
Pyruvat	1,1 mg%	1,76mg%
nicht veresterte Fettsäur.	492 μ Eq/L	159 μ Eq/L
Glukose	103,0 mg%	161,0 mg%

9. Wirkung auf intrakraniellen Druck

Der intrakranielle Druck wurde an 9 Patienten mit raumfordernden Prozessen vor und nach Zugaben von 4% Fluroxene zu einem Lachgas-Sauerstoffgemisch bei Normo- und Hypokapnie gemessen (142).

Bei einer Normokapnie ($P_{aCO_2} = 38$ mmHg) bewirkte Fluroxene eine Zunahme des intrakraniellen Druckes um 16 mmHg. Hieraus resultierte eine Abnahme des zerebralen Perfusionsdruckes, in drei Fällen bis auf kritisch niedrige Werte.

Unter Hypokapnie ($P_{aCO_2} = 28$ mmHg) resultierte in allen Fällen ein rapider Abfall des intrakraniellen Druckes auf nahezu normale Werte und eine Wiederherstellung eines befriedigenden zerebralen Perfusionsdruckes. Aus dem Versuch läßt sich folgern, daß Fluroxene in der Neuroanästhesie verwendet werden kann, unter der Bedingung der Hyperventilation.

F) ETHRANE

I. Geschichtlicher Überblick

Auf der Suche nach gut verträglichen und ungefährlichen Narkosemitteln wurden zahlreiche neue fluoridierte Verbindungen synthetisiert und geprüft. Im Jahre 1963 untersuchte KRANTZ eine von Dr. Phil. Ross Terrell entwickelte halogenierte, flüssige Verbindung, die chemisch den 2-chlor-1,1,2-trifluoräthyl-difluormethyl-äther darstellt (15). DOBKIN und Mit. (111) wandten die Substanz 1968 erstmals am Menschen an. Heute ist diese Verbindung unter dem Warenzeichen Ethrane im Handel oder auch unter dem Namen Enflurane bekannt.

II. Chemische und physikalische Eigenschaften

Das flüssige Inhalationsnarkotikum Ethrane ist chemisch ein mit 5 Fluoratomen und 1 Chloratom halogenerter Methyläthyläther ($\text{CHF}_2\text{-O-CF}_2\text{CHFCl}$) (160). LINDE und Mit. (167) sprechen von einem milden Äthergeruch der Verbindung, während LAWIN und FOITZIK (160) den für sie frischen, den Patienten angenehmen Geruch zu den Vorteilen von Ethrane zählen. Eine andere Physikalische Eigenschaft ist allerdings noch weit wichtiger. Ethrane ist weder in O_2 , Luft oder N_2O brennbar oder explosiv. Es ist stabil in Gegenwart von Licht; chemische Stabilisatoren sind als nicht notwendig (167).

Der Siedepunkt liegt bei $56,5^\circ \text{C}$, bei 20°C entwickelt die Verbindung einen Dampfdruck von 180 mmHg. Die Dispersionsrate von Wasser/Gas liegt bei 0,75, von Blut/Gas bei 1,91 und von Öl/Gas bei 95,5 bei jeweils 37°C . Mit diesen physikalischen Eigenschaften erklärt man auch die Tatsache, daß Ethrane trotz seiner Ätherstruktur dem Halothan in seinen biologischen Eigenschaften mehr ähnelt als dem Methoxyfluran (160).

Die günstige Dispersionsrate läßt Ethrane leicht hohe Blutkonzentrationen bei Inhalation erreichen. Dies gilt auch für seine Anwendung mit O_2 alleine oder mit einem $\text{N}_2\text{O/O}_2$ -Gemisch, ebenso wie mit einem Barbiturat als Einleitungsgas (160). Im Zusammenhang mit N_2O und Barbituraten kann man bei Ethrane von einer additiven Wirkung sprechen. Bei Ethrane- $\text{N}_2\text{O-O}_2$ -Narkosen (60% N_2O) verläuft die Einleitung rascher als nur mit Ethrane. Die sonst zu beobachtenden Erregungserscheinungen werden weniger augenfällig (15). Für Ethrane genügt in dieser Kombination eine Konzentration von 0,5 - 3% (72), um bei größeren, ausgewählten Operationen gute Bedingungen zu schaffen. LAWIN und FOITZIK (160) hal-

ten bei gleicher Kombination 1 - 2 Vol-% Ethrane für ausreichend, und DOBKIN und Mit. schreiben, daß mit 60% Lachgas 1,5% Ethrane bei älteren oder 2% bei jüngeren Patienten selten überschritten werden müssen.

Die rascheste Narkoseeinleitung wurde unter Thiopental-Ethane- N_2O-O_2 beobachtet. Hier wurde nur ganz vereinzelt eine leichte, vorübergehende Exzitationsphase beobachtet.

III. Pharmakologische Eigenschaften

1. Narkotische Wirksamkeit

Der Bewußtseinsverlust tritt nach LAWIN und FOITZIK (160) innerhalb von 4 Minuten auf, wenn die eingeatmete Gaskonzentration langsam von 3,5 auf 4 Vol-% gesteigert wird. Wenn Analgesie erreicht werden soll, muß für weiter 4 - 5 Minuten inhaliert werden. Nach DOBKIN und Mit. (15) stellt sich Bewußtlosigkeit gewöhnlich in weniger als 4 Minuten ein, wenn die inhalierten Konzentrationen in 0,5%-igen Stufen von 0,5 - 5% nach je 5 - 10 Atemzügen gesteigert wird.

Für die Aufrechterhaltung der Narkose bewegt sich der Bedarf von Ethrane nach LINDE und Mit. (167) zwischen 1% und 6%, wobei die meisten Patienten 2,5 bis 3% benötigen. Noch weiter präzisieren GION und SAIDMAN (104), die die MAC von Enflurane beim Menschen mit 1,68% angeben. Aus der schon länger bekannten Beziehung zwischen Fettlöslichkeit eines Inhalationsnarkotikums und der MAC (205) - der minimalen alveolären Konzentration, die notwendig ist, eine grobe Bewegung als Reaktion auf eine chirurgische Inzision bei 50% der Patienten zu verhindern - hatte man diesen Wert für Ethrane erwartet.

2. Resorption

Ethane ist weniger im Blut löslich als Halothan und viel weniger löslich als Methoxyfluran. Es wird daher nur sehr langsam aus den Lungenalveolen abtransportiert.

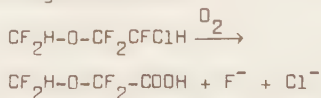
TORRI und Mit. (276) konnten nun aber zeigen, daß die Anstiegsgeschwindigkeit der alveolären Konzentration von Enflurane anfänglich sehr hoch ist. Nach 5 Minuten Inhalation von 0,5% Enflurane war 50,4% ($\pm 2,0$) des Gleichgewichtes zwischen alveolärer und in-

halierter Konzentration erreicht. Dieser rasche Anstieg der Alveolärspannung bewirkt einen raschen Anstieg der Gasspannung im Gehirn, und damit eine schnelle Narkoseeinleitung. Wird die Zufuhr des Anästhetikums unterbrochen, erfolgt ein ebenso schnelles Erwachen aus der Narkose.

3. Metabolismus und Biotransformation

Die Biotransformation von Ethrane wurde an 7 gesunden Patientinnen untersucht, indem die Fluoraurausscheidung im Urin gemessen wurde (49). Insgesamt wurden 85,1% des absorbierten Ethrane-Gases wieder nachgewiesen. 82,7% $\pm$ 18,8% fand man als unverändertes Ethrane in der Ausatemungsluft und 2,4% als nicht gasförmige fluorinierte Metabolite im Urin. 0,5% des im Urin gefundenen Fluors waren in anorganischer Form, 1,9% in organischer Form ausgeschieden worden.

Obwohl nicht gesichert ist, welche Fluorine vom Molekül abgespalten werden, nimmt VAN DYKE (283) an, daß es sich um das Beta-kohlenstoffständige des Äthylanteils handelt. Die Reaktion läuft nach seiner Vorstellung folgendermaßen ab:



Bei Methoxyfluran kommt es zu einer ähnlichen Abbaureaktion. Würde auch der Äther gespalten werden, resultierten weit höhere Konzentrationen von anorganischen Fluoriden als oben angegeben, da die Fluorine zu beiden Seiten des Äther-Sauerstoffs freigesetzt würden. Dabei würden 4 Mol anorganischen Fluorids für jedes Mol metabolisierten Enflurane entstehen. Da aber nur kleine Beträge anorganischen Fluorids gefunden werden, kann dieser Metabolismus nur sehr langsam ablaufen.

Die nach der Narkose im Urin ausgeschiedene Menge an Fluorid-Jonen erreichte nach 7 Stunden ein Maximum. Die maximale Ausscheidung der organischen Fluor-Metaboliten wurde am 2. Tag erreicht. Die Urinausscheidung entsprach einer einfachen Exponentialfunktion mit einer Halbwertszeit von 1,55 Tagen für anorganisches Fluorid und 3,69 Tagen für organische Fluorine. Die Ausscheidung von unverändertem Ethrane in der Ausatemungsluft entsprach einem dreifachen exponentialen Abfall, mit Halbwertszeiten von 17,8 Minuten, 3,2 und 36,2 Stunden.

4. Toxizität

Dieser Abschnitt fällt bei Ethrane glücklicherweise kurz aus. DOBKIN und Mit. (15) halten es für unwahrscheinlich, daß bei einem Äther-Narkotikum mit 3 Kohlenstoff- und 5 Fluoratomen stoffwechseltotoxische Substanzen an den Körper abgegeben werden. Der Ersatz anderer Halogene (Chlor, Brom, Jod) oder Wasserstoffs in einem Kohlenwasserstoff durch Fluor erhöht erwiesenermaßen die chemische Stabilität einer Verbindung in vivo und senkt die Toxizität. Ein nennenswerter Ab- oder Umbau von Ethrane in der Leber findet auch nicht statt, so daß keine Metaboliten entstehen, die sonst meist für die toxischen Effekte der Inhalationsanästhetika verantwortlich sind. (117).

IV. Wirkung auf die verschiedenen Organsysteme

1. Allgemeine klinische Beobachtungen

Bei der Einleitung mit Ethrane-O₂ inhalierten die Patienten spontan steigende Narkosedampf-Konzentrationen, ohne daß es jemals zu Atemstillstand, Speichelfluß, Schlucken, Husten oder Laryngospasmus gekommen wäre (15). Einige Autoren (111) berichten von einer minimalen Stimulation der Salivation und des Tonus der Bronchialmuskulatur.

Die muskelrelaxierende Wirkung ist so gut, daß in einigen Fällen die Trachea ohne Muskelrelaxans intubiert werden konnte (167). GRANBERG und Mit. (111) berichten von 11 Patienten, die mit Enflurane ohne zusätzliche Verwendung von Muskelrelaxantien abdominal operiert wurden. LINDE und Mit. (167) sprechen von "adäquater Muskelrelaxation und Analgesie" mit Ethrane-O₂ für die meisten chirurgischen Eingriffe.

Die muskuläre Relaxation und die Analgesie werden von den Autoren für Ethrane höher eingestuft als für Halothan. DOBKIN und Mit. (72) bezeichnen die Muskelrelaxation als ebenso gut wie bei Methoxyfluran. Die analgetische Wirkung erschien diesen Autoren allerdings bei Ethrane schwächer.

Während eine Stunde postoperativ nach Methoxyfluran nur 2 von 100 Patienten ein Schmerzmittel verlangten, waren es bei Ethrane 25 Patienten. Auch LAWIN und FOITZIK (160) erscheint die analgetische Komponente relativ schwach, in Kombination mit N₂O allerdings vollständig ausreichend.

Die Haut bleibt unter Ethrane trocken und warm (160). Nach 3-stündiger Operation sank die Körpertemperatur nur um knapp 1°C - ähnlich wie bei Methoxyfluran, aber geringer als bei Halothan oder gar Neuroleptanalgesie (72).

Ausgesprochen selten wurden postnarkotische Übelkeit oder Erbrechen beobachtet (167, 72), selten auch Frösteln, Abgeschlagenheit, unangenehmer Geschmack und Singultus (72).

Die Pupillen sind kurzfristig nach Bewußtseinsverlust verengt. Weiterwerden der Pupillen ist daher ein brauchbares Kriterium für die Beurteilung der Narkosetiefe (160).

Als besonderer Vorteil wird immer die schnelle Einleitung und die kurze, komplikationslose Aufwachphase ohne Erregungszustände oder Delirien betont. Bei kleineren chirurgischen Eingriffen und bei Notfällen kann die schnelle Einleitung von besonderer Bedeutung sein.

2. Wirkung auf Vegetativum, zentrales und peripheres Nervensystem

Der einzig bedeutende Nachteil von Ethrane ist die "Empfindlichkeit" des ZNS, die LINDE und Mit. (167) bei 2% ihrer Patienten feststellten. Es handelte sich um 6 Patienten, wovon 3 Männer in ihrer Anamnese keine neurologische Erkrankung aufwiesen. Die anderen 3 Patienten waren Kinder mit Hydrocephalus, die schon mehrere Operationen hinter sich hatten. Die beobachteten motorischen Aktivitäten waren in keinem Fall so exzessiv wie die Faszikulationen, die häufig auf Succinyl-i.v.-Injektionen folgen und auch nicht stärker als unter Äther-Narkose. Postnarkotisch wurden keine Folgeerscheinungen beobachtet.

Ein unerwünschter Effekt ist die Exzitation des ZNS, schreiben auch GION und SAIDMAN (104), die allerdings, wie sie einschränkend fortfahren, nur während Narkosetiefen auftritt, wie sie für den chirurgischen Eingriff nicht erforderlich sind. Bei oberflächlicher Narkose kommt es nicht zur ZNS-Exzitation, was die Autoren veranlaßte, die genaue MAC zu bestimmen.

Was man mit einer möglichst genauen Ethrane-Dosierung verhindern will, läßt sich mit dem EEG objektivieren. Parallel zum Anstieg der Ethrane-Konzentration steigt im EEG die elektrische Aktivität aller Frequenzen. Ähnliche Effekte wurden unter Methoxyfluran beobachtet, während bei Fluoroxene, Halothan oder Cyclopropan nie hochfrequente Aktivitäten gemessen wurden.

Genauere Aussagen über EEG-Verläufe bei zunehmender Ethrane- O_2 -Narkose machen NEIGH und Mit. (276). An 30 Versuchspersonen bestimmten die Autoren gleichzeitig noch die Änderung des EEG-Verlaufs nach Veränderung des P_{aCO_2} und nach Zugabe von 60% N_2O .

Zunehmende Narkosetiefe wurde charakterisiert durch Ausschläge hoher Voltage, übergehend in "spike waves" und "burst suppression", die bei maximaler Narkosetiefe vorherrschten.

Bei gleichbleibender Narkosetiefe konnte durch eine Verstärkung des P_{aCO_2} (45 Torr) die zerebrale Antwort auf das Narkotikum abgeschwächt werden. Entsprechend verstärkte eine Reduktion des P_{aCO_2} bei gleichbleibender Narkosetiefe die zerebrale Reaktion auf Ethrane.

Am deutlichsten wird der Einfluß des P_{aCO_2} bei Ethrane-Konzentrationen von 2,5% und darüber. Zugaben von N_2O ändern dabei die zuvor bestehenden EEG-Muster nicht.

Auch CLARK und ROSNER (52) gehen näher auf die durch Ethrane induzierten EEG-Aktivitäten ein.

Bei der Einleitung kommt es nach ihren Beobachtungen zu erhöhter Aktivität im EEG. Noch während dieses Stadiums wird das Bewußtsein verloren. In dem Bereich der MAC (= 1,68%) erhöhte Konzentrationen produzieren große Wellen von 7-12 Hz. Bei noch höheren Konzentrationen verringern sich die Frequenzen weiter, die letzten schnellen 15-25 Hz-Wellen verschwinden.

Gerade zu Beginn der Dominanz dieser niedrigen Frequenz im EEG, kommt es plötzlich zu Suppressionen, die wiederum von dramatischen, epileptoiden Ausschlägen unterbrochen werden. Diese Ausschläge können "spike and dome" Komplexe enthalten. Die durch Veränderungen des P_{aCO_2} beobachteten EEG-Veränderungen gleichen den oben beschriebenen. Eine Annahme des arteriellen CO_2 -Druckes verlängert die Suppressionen, setzt die Dauer der intermittierenden salvenförmigen Ausbrüche herab, indem gleichzeitig die Amplitude und Frequenz gesteigert wird. Eine Zunahme des P_{aCO_2} unter anderen Anästhetika als Enflurane bewirkt die gleichen enzephalographischen Änderungen wie sie von einer Konzentrationserhöhung dieser Stoffe ausgelöst wird, einschließlich verlängerter Suppressionen. Dieser auffallende Unterschied zwischen Enflurane und den anderen Anästhetika bezüglich der Antwort auf den veränderten P_{aCO_2}

lassen vermuten, daß Ethrane eine gewisse dosisabhängige Reizbarkeit des ZNS induziert.

LEBDOWITZ, BLITT und WALLS (162) beschäftigten sich mit der Reizantwort des peripheren Nervensystems unter Ethrane. An 47 erwachsenen chirurgischen Patienten wurde während leichter Narkose die Reaktion auf eine Stimulation des Ulnarnerven bei gleichzeitiger intravenöser Gabe von d-Tubocurarin bzw. Succinylcholin gemessen. Unter niedriger Ethrane-Konzentration beobachtet man eine deutliche Potenzierung der d-Tubocurarin-Wirkung. Bei Succinylcholin konnte kein signifikanter Effekt festgestellt werden.

Bei hohen Konzentrationen bewirkte Ethrane direkt eine Abschwächung der Muskelzuckung mit posttetenischer Verstärkung. Prostigmin konnte diese unmittelbare Ethrane-Wirkung nicht aufheben. Die Autoren schließen daraus, daß die durch Ethrane verursachte nicht curariforme neuromuskuläre Blockade signifikant zu der klinisch ausgeprägten relaxierenden Wirkung beiträgt.

Die neurophysiologischen und psychologischen Effekte subanästhetischer Konzentrationen verschiedener Anästhetika beschäftigten HOSICK und Mit. (131). Sie riefen an gesunden Freiwilligen zerebrale somatosensorische Potentiale durch Stimulation des Ulnarnerven hervor. Alle untersuchten Drogen (Cyclopropan, Diäthyläther, Methoxyfluran, Ethrane) unterdrückten vorzugsweise die Komponenten mit langer Latenz. Cyclopropan reduzierte gewöhnlich direkt die lemniskale Aktivität, während Diäthyläther und halogenisierte Äther hier wenig Effekt zeigten. Ethrane und Methoxyfluran produzierten Ausschläge von 14-20 Hz im EEG. Diäthyläther zeigte eine ähnliche aber weniger deutliche Wirkung. Nur die halogenierten Äther erhöhten die sensorische Schwelle.

Alle Drogen setzten die Konzentrationsfähigkeit herab und beeinträchtigten das Zeitgefühl. Allein nach Äther bestand Amnesie.

Chemisch sich unterscheidene Anästhetika unterschieden sich also auch in den neurophysiologischen und psychologischen Folgeerscheinungen.

Die unterschiedliche Disposition zur Reizbeantwortung unter den verschiedenen Anästhetika wurden von JOAS und STEVENS (141) untersucht. Die nicht prämedizierten Hunde wurden mit Ethrane, Fluroxene, Halothan

und Chloroform narkotisiert. Man zeichnete EEGs bei der MAC, bei vielfachen Werten der MAC und während Händeklatschen bei diesen Konzentrationen auf.

Bei den mit den Äthern narkotisierten Tieren traten, im Gegensatz zu den mit Halothan und Chloroform anästhesierten Tieren Anfallsmuster auf.

Die bei höheren Ethrane-Konzentration spontan auftretenden Anfallsmuster, konnten nahezu in jeder Narkosetiefe durch den akustischen Reiz des Händeklatschens induziert werden. Alle diese Tiere überlebten die Versuche.

Unter Divinyläther traten Anfälle nur bei großer Narkosetiefe auf. Oft wurden sie von neuromuskulärer Aktivität begleitet. Die so behandelten Tiere starben.

Die Ergebnisse unter Fluroxene ähnelten denen unter Ethrane wie die Diäthyläther-Wirkung weitgehend den Erscheinungen unter Divinyläther glich. Die hohe Letalität der Versuchstiere unter Diäthyl- und Divinyläther läßt die Autoren die EEG-Anfallsmuster unter diesen Narkotika als schwere ZNS-Läsionen interpretieren.

JOAS und STEVENS zusammen mit Eger (140) wiederholten 2 Jahre später diese Versuche mit einer vergrößerten Auswahl der Inhalationsnarkotika und unter Berücksichtigung des P_{aCO_2} .

Wieder wurden im EEG der mit Ethrane narkotisierten Hunde typische Anfallszeichen und Herdzacken als Antwort auf Händeklatschen registriert. Bei 0,86%-iger, 1,5%-iger Ethrane-Konzentration, sowie bei der doppelten MAC, induzierte Händeklatschen bei gleichzeitiger Hyperventilation - was einen Abfall des P_{aCO_2} bedeutet - sofort ein Anfallsmuster. Mit zunehmendem P_{aCO_2} hingegen konnten "spikes" und Anfallsreaktionen, auf Händeklatschen hin, nicht mehr beobachtet werden.

Gleichzeitig mit den beobachteten anfallsartigen EEG-Veränderungen, zeigten die meisten Tiere Muskelzuckungen. Suxamethonium konnte diese Muskelzuckungen, nicht aber die Krampfzeichen im EEG aufheben.

Nach den Hundeversuchen nun noch 2 Berichte über Narkoseexperimente an Katzen. Von KAVAN, JULIEN und LUCERO (147) konnten ausschließlich

für Enflurane im EEG eine spontane, typisierbare Aktivität verschiedener subkortikaler Strukturen beobachtet werden, die den Eintritt der Analgesie anzeigt. Man sieht dabei Zacken hoher Voltage die von Suppressionsperioden wechselnder Dauer unterbrochen werden. Eine gesteigerte Erregbarkeit des limbischen Systems durch halogenierte Verbindungen wurde ebenfalls von den Autoren nachgewiesen.

Abhängig von der Dauer der Narkose und der Konzentration von Ethrane wurden im einzelnen folgende Ergebnisse berichtet: innerhalb 5 Minuten nach der Einleitung mit 4% Ethrane wurde die erste Veränderung im EEG aufgezeichnet. Man sah einen Verlust an schnellen Aktivitäten in allen Strukturen, einschließlich der Formatio reticularis, bei hoher Voltage und Zacken mit gelegentlichen Suppressionen.

Die Tiere waren ruhig, reagieren aber noch auf Schmerzreize, In den nächsten 15 Minuten, während denen die Konzentration auf 5% stieg, dominierten langsame Ausschläge hoher Voltage. Später entwickelten sich rhythmische, langsame Wellen, die sich zu Zacken steigerten. Eine Steigerung der Konzentration auf 6% bewirkte Zacken hoher Amplitude, die von kurzen Perioden isoelektrischer Stille unterbrochen wurden. Zu diesem Zeitpunkt reagierten die Tiere endgültig nicht mehr auf einen Reiz.

JONG und HAEVNER (68) ordnen ihre über eingepflanzten Dauerelektroden bei Katzen unter Ethrane abgeleitete EEG-Muster in 6 Klassen, die bestimmten Narkosetiefen entsprechen.

Mit dem Beginn der chirurgischen Narkose, (EEG-Klasse III und tiefer) erschienen "spikes" mit hohen Amplituden und/oder "spike-wave"-Komplexe in allen Ableitungen. Bei 3 Katzen traten bei Stufe II und IV schwache Muskelzuckungen im Gesicht und der Zunge auf, synchron mit Spitzenentladungen. Vertiefung wie Abflachung der Narkose stoppten das Muskelzucken.

Mit Tiefenzunahme der Narkose und Verlängerung der Dauer der "burst suppression", traten die Spitzen rhythmischer auf. Die tiefen Stufen V und VI zeigten als einzige elektrosche Aktivitäten Spitzen hoher Voltagen, die sich aus beinahe flacher Grundlinie erhoben.

Geräusche steigerten die Frequenz von spikeähnlichen Entladungen bei 2 tief narkotisierten (Stufe V) Tieren.

Zum Abschluß des Berichtes über EEG-Veränderungen unter Ethrane möchte ich noch einmal LAWIN und FOITZIK (160) zitieren. Sie erwähnen, daß andere Untersucher wohl tonoklonische Krämpfe nach Vertiefung der Narkose bei vorher schon typischen EEG-Veränderungen beobachtet haben, sie selbst hätten in ihren Studien von 200 Fällen dieses Phänomen jedoch nie registriert. Diese Aussage möchte ich als Hinweis auffassen, daß die EEG-Veränderungen unter Ethrane, wenn auch häufig, so doch nicht unbedingt auftreten.

Ein anderer wichtiger Punkt ist der Ethrane-Effekt auf den Gehirn-Metabolismus. In der Wirkung auf Glukose- und Glykogenspiegel im Gehirn unterschied sich Ethrane kaum von Äther, Methoxyfluran und Halothan. Alle 4 Anästhetika deprimierten die zerebrale Abbaurate (CMR) von Glykogen um 50% (89). Um den Einfluß einer gleichzeitig beobachteten Temperatursenkung auf den Gehirn-Metabolismus auszuschließen, senkte man die Temperatur in Abwesenheit des Narkotikums um 10° C. Die intrazelluläre Glykogen-Konzentration wurde dadurch nicht beeinträchtigt.

Noch deutlicher aber wirkt Ethrane auf den O_2 -Metabolismus des Gehirns ein. Mit zunehmender Narkosetiefe steigt die Abnahme des CMR_{O_2} (cerebral metabolic rate von O_2). Die Reduktion der CMR_{O_2} um 50% bei 3% Ethrane macht diese Agens zum potentesten Depressor² der CMR unter sämtlichen Inhalationsanästhetika (299, 252).

Die Gehirndurchblutung (CBF = cerebral blood flow) wird trotz EEG-Abnormalitäten bei Konzentrationen von 0,85 - 3,2% - entsprechend 0,59 bis 2,2 MAC - durch Ethrane nicht beeinträchtigt (252). Der Einfluß von Ethrane auf die Aktivität des zervikalen, präganglionären Sympathikus und auf den Aorto-Depressor-Nerven, führen mit der gleichzeitigen Wirkung auf den arteriellen Blutdruck schon nahe an den nächsten Abschnitt der Arbeit - das Herz-Kreislaufsystem - heran.

Die Resultate wurden aus Versuchen mit N_{20} -anästhesierten und mit Gallamin relaxierten Katzen gewonnen (247). Beim Anstieg der Ethrane-Konzentration sank sowohl die afferente Sympathische Aktivität, wie der mittlere Blutdruck. Die Abnahme bei der Komponenten wurde auch nach elektrischer Stimulation des zentralen Endes des Aorto-Depressor-Nerven fortgesetzt. Ähnlich ist die Reaktion auf eine Reizung der Barorezeptoren. Selbst bei schon sehr starker Reduktion des Blutdrucks und der sympathischen Aktivität, sinkt der Blutdruck immer noch weiter,

solange die sympathische Aktivität nachläßt. Dieses Verhalten zeigt, daß die periphere vaskuläre Reaktion auf die Sympathischen Impulse unter Ethrane erhalten sind, wie das für Methoxyfluran bekannt war.

Die Autoren schließen daraus, daß Ethrane, wie Halothan und die Barbiturate, die Pressor-Elemente des Vasomotorenzentrums in der Medulla oblongata unterdrückt.

3. Wirkung auf Herz und Kreislauf

Die Ansichten über das Verhalten des Blutdruckes unter Ethrane sind nicht ganz einheitlich.

Bei GRANBERG und WÄHLIN (111) erleidet der Blutdruck mit zunehmender Narkosetiefe eine progressive Depression. Am Myokard konnten die Autoren keine Empfindlichkeit feststellen, wenn nicht gleichzeitig Adrenalin verwendet wird, das mit Ethrane zu Inkompatibilitätserscheinungen führt (15).

LINDE und Mit. (167) beobachteten nach der Narkoseeinleitung einen Blutdruckabfall, allerdings meist bei den Patienten, deren Blutdruck vor der Einleitung erhöht war. Im allgemeinen stellten sie bei 60% der Patienten ein Blutdruckabsinken um 10 mmHg fest. Die restlichen 40% wiesen einen veränderten oder leicht erhöhten Blutdruck auf. Herzrhythmus und Pulsfrequenz blieben ebenfalls stabil. Blutdruck und Pulsfrequenz waren wie bei DOBKIN und Mit. 1969 (15) zu lesen ist, während und nach der Narkose nicht signifikant verändert. In der gleichen Arbeit heißt es an anderer Stelle sogar: "wird die Konzentration von 2% Ethrane mit 60% Lachgas nicht überschritten, bleiben Blutdruck, Pulsfrequenz und -rhythmus sehr stabil, auch im Fall kräftiger, kontrollierter Hyperventilation".

1972 schreiben DOBKIN und Mit. (71) ganz allgemein, daß der Blutdruck unter halogenierten Äthern keine merkbaren Unterschiede erkennen läßt.

Der Blutdruck als Resultante der Herzkraft könnte schwerlich unverändert sein, wenn die Herzkraft selbst gesenkt würde. SHIMOSATO und Mit. (243) sehen jedoch in einer Linksverschiebung der Kraftgeschwindigkeitskurve und einer Verminderung sowohl der Druckentwicklung wie des Spitzendrucks eine deutliche Abnahme der maximalen Herzkraft.

Das wieder soll den negativ inotropen Effekt von Ethrane auf das kontraktile System des Herzens beweisen. Die Autoren vermuten hinter der abnehmenden Intensität des aktiven Zustandes der Herzmuskelfaser eine Veränderung der chemischen Interaktionen der kontraktile Proteine.

An der Veränderung des kontraktile Zustandes des Papillarmuskels der Katze untersuchte SHIMOSATO mit einem andern Team (242) noch einmal den inotropen Effekt von Ethrane. Die negativ inotropen Antworten wurden mit denen auf Methoxyfluran und Halothan verglichen.

Ethane verursachte dosisabhängige Abnahmen der maximalen Geschwindigkeit (V_m), der Spitzenkraft, der Arbeit während isotoner Kontraktion und der Kraft überhaupt. Ethane wirkte allerdings weniger depressiv als Halothan und Methoxyfluran. Eine höhere Konzentration von Ethane (11 mg%) war nötig, um das gleiche Maß an Depression (50%) der Herzkraft zu erzielen als von Methoxyfluran (4 mg%) oder gar Halothan (3 mg%). Ethane wirkt deshalb weniger depressiv auf die myokardiale Kontraktilität als Methoxyfluran und Halothan.

4. Wirkung auf Respirationstrakt und Atmung

Respirationsrate und Atemzugvolumen unterliegen bei Ethane-Narkosen keinen entscheidenden Veränderungen. GRANBERG und WÄHLIN (111) fanden eine, wie sie es nennen, "angemessene Stimualtion" der Respirationsrate und eine leichte Depression des Atemvolumens. LINDE und Mit. (167) berichten von einer leichten Beeinträchtigung der Atmung unter unter Ethane - O_2 - Anästhesie. Die Atemfrequenz nimmt zu, bei gleichzeitige m Absinken des Atemvolumens, wodurch das Produkt dieser beiden Faktoren, das Atemminutenvolumen, nahezu unverändert bleibt. Zu etwas unterschiedlichen Ergebnissen gelangten HELRICH und CAS-CORBI (120). Sie stellten keine signifikante Veränderungen der der Respirationsrate, dafür aber eine konstante Zunahme des Atemvolumens fest. Der Pa_{CO_2} stieg bei unassistierter Spontanatmung - die gut aufrecht erhalten wird - während der Narkose auf durchschnittlich 46 mmHg an.

In der von DOBKIN und Mit. (72) speziell während der Aufwachphase beobachteten Atemfrequenz-Zunahme bei adäquatem Atemvolumen sehen die Autoren einen Zusammenhang mit der schwachen analgetischen Wirkung von Enflurane.

5. Wirkung auf Leber

Die Leber scheint weder passiv durch Ethrane stark beeinflusst zu werden, noch ist sie nach den jetzt vorliegenden Ergebnissen aktiv mit dem Abbau des Stoffes wesentlich betraut.

Bei 467 von 538 schwerkranken Patienten, bei denen vor und nach einer Ethrane-Narkose die Transaminasen (SGOT und SGPT) gemessen wurden, befanden sich alle Werte im Normbereich. Die SGOT-Werte liegen bei 29 Patienten über 40 Einheiten und die SGPT-Werte stiegen bei 26 Patienten über 35 Einheiten. Bei 42 Fällen bestanden gesteigerte Transaminasen vor der Narkose; bei 30 veränderten sie sich nicht auffallend, während sie in den restlichen 12 Fällen sogar abfielen (15). LINDE und Mit. (167) verweisen auf 7 von 191 Patienten, bei denen die SGOT während 5 postoperativen Tagen erhöht war. Am 7. Tag war der Normalwert wieder erreicht.

Die Transaminasen stiegen bei den meisten Patienten leicht an, ohne aber den normalen Bereich zu verlassen, gaben DOBKIN und Mit. (72) bekannt. Ein Ikterus, schreiben die gleichen Autoren, sei nie aufgetreten.

Ganz ähnliches wurde auch von KIMURA und Mit. (149) beschrieben. Die SGOT wurde am 1. postoperativen Tag nach einer Ethrane-Narkose um das 3-fache gegenüber dem präanästhetischen Kontrollwert erhöht gefunden. Aber auch hier und ebenso beim SGPT-Spiegel, der am 1. und 4. postoperativen Tag mäßig angestiegen war, wurde die obere Normgrenz nicht überschritten.

In Rattenversuchen wurde allerdings auch für Ethrane - neben Halothan, Methoxyfluran und Äther - eine Beeinträchtigung der Glutamatoxidation festgestellt, indem die Oxidation von reduziertem Nicotinamidadenindinukleotid (NADH) blockiert wird (205).

An Miniatur-Schweinen wurde der Abbau in der Leber von Ethrane, Halothan, Methoxyfluran, Cyclopropan und Forane untersucht (117). Die Tiere wurden konstanten, niedrigen, subanästhetischen Konzentrationen eines jeden Anästhetikums für die Dauer von 20 Stunden bis zu einer Woche ausgesetzt. Darnach wurden Messungen über die Ausscheidung gemacht. Von Halothan und Methoxyfluran wurde ein beträchtlicher Abbau in der Leber gefunden, wenig oder gar keinen von Enflurane und keinen von Cyclopropan und Furane.

6. Wirkung auf Niere

Untersuchungen bezüglich der Auswirkung auf die Nieren ergeben keine Beeinflussung der Natrium-Reabsorption unter Ethrane. Die renale Konzentrationsfähigkeit wurde während der ersten fünf Tage nicht verändert, sogar bei hohen Dosen des Inhalationsnarkotikums (111). Oligurie oder Polyurie wurden ebenfalls nie beobachtet (149).

7. Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt

Übelkeit und Erbrechen treten unter Ethrane wie bei den meisten anderen Anästhetika innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ vorübergehend gleichermaßen auf (71). Ein manchmal beobachtetes früheres Auftreten von Übelkeit und Erbrechen nach Ethrane scheint im Zusammenhang zu stehen mit dem größeren Bedarf an Schmerzmittel (72).

8. Wirkung auf verschiedene Substrate im Blut

Das weitgefaßte Kapitel soll einen Überblick über die mannigfaltigen Einwirkungsmöglichkeiten eines Inhalationsanästhetikums auf Substrate im Blut geben.

Die Serumelektrolyte K^+ und Cl^- und Ca^{++} waren unter Ethrane nicht verändert. Na^+ war leicht reduziert, wie unter allen Inhalations- oder i.v.-Anästhetika, was als Effekt der respiratorischen Alkalose gewertet wird (72). Kommt zur Narkose noch der chirurgische Eingriff hinzu, bleibt der Kalium-Spiegel trotzdem unverändert (71). Anorganisches Phosphat im Serum bleibt konstant oder sinkt leicht ab (72).

Der Plasma-Noradrenalin-Spiegel wird durch halogenierte Äther, also auch durch Ethrane merklich angehoben (71). DOBKIN (72) betont diese Wirkung, schränkt aber doch gleichzeitig ein mit seine Aussage, daß Plasma-Noradrenalin zweimal so oft ansteigt wie es abfällt. Von Adrenalin wird teils ein Anstieg vermutet (71), andererseits aber von stärkerem Abfallen als Ansteigen berichtet (72).

Für Histamin und Serotonin wurden keine signifikanten Änderungen gemeldet.

Bei der Bewertung der Veränderung des Blutzucker- und Cortiso-Spiegels muß darauf geachtet werden, ob es sich um eine reine Narkotikum-Wirkung oder um die Auswirkung des zusätzlichen Operations-

stressess handelt. DOBKIN und Mit. (72) berichten von Anstiegen des Plasma-Cortisol-Spiegels auf das Doppelte des Kontrollwertes mit Ausnahme eines Falles. Die Autoren hielten diese Reaktion für die normale Antwort der NNR auf das Inhalationsanästhetikum und den chirurgischen Stress. KIMURA und Mit. (149) hingegen beobachteten direkt nach Einleitung einer Ethrane-Narkose allerdings ein leichtes Absinken des mittleren Plasma-Cortisol-Spiegels, das 30 Minuten nach der Einleitung signifikant war. Nach Beginn der Operation stieg der Plasma-Cortisol-Spiegel dann wieder an. Der Cortisol-Spiegel-Anstieg dürfte also nicht als Wirkung des Anästhetikums aufgefaßt werden. Man kann aber sagen, daß die Antwort auf einen Stress - wie hier die Operation - durch Ethrane unbeeinflußt bleibt.

Die Wirkung auf den Blutzuckerspiegel ist ähnlich. Bis auf wenige Ausnahmen stieg der Blutzucker bis zu 50%, schreiben wiederum DOBKIN und Mit. (72).

KIMURA und Mit. (149) sowie Oyama und Mit. (210) konnten unter Ethrane-Narkose allein keinen deutlichen Unterschied des Blutzuckerspiegels feststellen, währenddessen der Glukose-Spiegel nach Beginn der Operation signifikant erhöht war.

Aber auch die beiden japansichen Teams stimmen nicht in allen Punkten überein. KIMURA und Mit. (149) entdeckten weder unter Ethrane alleine, noch bei zusätzlichem Operationsstress eine Plasma-Insulin- oder Fettsäure-Spiegelveränderung. OYAMA und Mit. (210) hingegen berichten von einem Insulin-Spiegel-Anstieg am Ende der Operation und einem deutlichen Fettsäurespiegel-Abfall während der Narkose alleine. Das Verhalten von Blutzucker- und Insulinspiegel unter Ethrane erscheint OYAMA und Mit. (210) so günstig, daß sie die Ethrane-Anästhesie bei Diabetes-Patienten für die Methode der Wahl halten.

Der Spiegel des menschlichen Wachstumshormons im Plasma (HGH), dessen Sezernierung aus dem Hypophysenvorderlappen in Beziehung steht zur Größe und zum Metabolismus von Glukose, Fettsäure und Proteinen war während einer Ethrane-Narkose alleine nach OYAMA und Mit. (210) über 45 Minuten nicht deutlich verändert. KIMURA und Mit. (149) sahen schon während der Einleitung eine leichte Zunahme des HGH-Spiegels. Beide Autorengruppen berichten von einer deutlichen

Erhöhung während der Operation. KIMURA und Mit. erwähnten eine 8-fache Steigerung gegenüber dem Ausgangswert.

Andere Substrate, wie Serum-Harnstoff-N und Kreatinin waren bei 140 untersuchten Patienten unter Ethrane unverändert (15).

Die beschriebene Leukozytose mit relativer Zunahme an polymorph-nukleären Zellen wird als Stressantwort gewertet, wie sie bei allen potenten Anästhetika vorkommt.

9. Wirkung auf Säure-Basen-Haushalt und Hämoglobin- O_2 -Affinität

Reihenanalysen bei 190 Patienten zeigten, daß die Ethrane-Narkose im Verlauf des Eingriffes eine mäßige respiratorische Alkalose auslöst, gefolgt von einer kurzfristigen respiratorischen Azidose während der ersten postoperativen Stunde. Eine metabolische Azidose wurde nie beobachtet (15). Der von HELRICHT und CAS-CORBI (120) gemessene pH von 7,31 entspräche nach der vorhergehenden Aussage der kurzfristigen respiratorischen Azidose.

Bei mäßiger Hyperventilation wurde verständlicherweise eine leichte respiratorische Alkalose gefunden, augenscheinlich durch die Änderung des pH, P_{aCO_2} und des Plasmabikarbonats bedingt (72).

Daß eine Narkose die Hämoglobin- O_2 -Affinität ändern kann, wurde an 19 Gruppen, bestehend aus 6-8 Personen von SMITH und Mit. getestet. Gleichzeitig entnommene venöse und arterielle Blutproben wurden auf Oxyhämoglobingehalt, pH, Basenüberschuß und P_{CO_2} untersucht. Die venöse O_2 -Spannung wurde aus der Standard-Dissoziationskurve berechnet. Beim wachen Menschen stimmte dieser berechnete P_{O_2} gut mit dem direkt gemessenen P_{O_2} überein.

Während einer Allgemeinnarkose gab es jedoch gewöhnlich einen positiven Unterschied des gemessenen P_{O_2} abzüglich des berechneten P_{O_2} , unabhängig vom Agens, der Dauer und der Tiefe der Narkose. Die Verschiebung in der Dissoziationskurve erstreckte sich von weniger als 1 mmHg - in einer Diäthyläther inhalierenden Gruppe - bis zu 12 mmHg während Ethrane-Anästhesie, mit dazwischenliegenden Werten von anderen Gruppen und anderen Agentien. Der Durchschnittswert der Richtungsverschiebung und der Ausmaßänderung reichten aus, um den Bohr-Effekt auf die Hämoglobin-Dissoziation auszugleichen, der aus einem pH von 7,6 resultiert.

Diskussion

Das "ideale Inhalationsanästhetikum", mit den Eigenschaften nicht explosibel, schwer löslich, hohem Partialdruck und großer Gasdichte, guter hypnotischer, analgetischer und muskelrelaxierender Wirkung, zudem völlig atoxisch, dieser Wunschtraum der Anästhesisten ist noch nicht synthetisiert.

Die in der vorliegenden Arbeit besprochenen 6 Inhalationsanästhetika haben alle ihre Vorteile und damit ihre speziellen Fürsprecher, fast alle aber mit ihren Nachteilen auch Gegner.

In der nun folgenden Diskussion sollen die 6 Inhalationsanästhetika in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften, sowie in ihren Wirkungen auf verschiedene Organsysteme vergleichend gegenübergestellt werden.

Zu den Anforderungen, die man an ein Inhalationsanästhetikum stellt, gehört auch ein angenehmer Geruch für den Patienten. Bis auf ÄTHER kommen alle anderen Anästhetika dieser Forderung nach.

Bei der wichtigen Frage nach der hypnotischen Wirksamkeit liegt METHOXYFLURAN an erster Stelle, gefolgt von HALOTHAN und ETHRANE. ÄTHER, LACHGAS und FLUROXENE zeigen dagegen nur geringe hypnotische Wirksamkeit.

In der analgetischen Wirkung sind sich bis auf HALOTHAN alle übrigen 5 Inhalationsanästhetika weitgehend ähnlich, LACHGAS ist das potenteste Analgetikum.

Relaxierend wirken bis auf LACHGAS alle übrigen Anästhetika, bei HALOTHAN ist diese allerdings recht gering.

Große Bedeutung für den Patienten hat das subjektive postoperative Befinden. Nach ÄTHER tritt häufig Übelkeit und Erbrechen auf, nach LACHGAS-, HALOTHAN-, FLUROXENE- und ETHRANE-Narkose selten und unter METHOXYFLURAN überhaupt nicht.

Unter den physikochemischen Eigenschaften, die in Tab. V zusammengestellt sind, ist der Löslichkeitskoeffizient einer der wichtigsten, da er ein Maß für die Anflutungsgeschwindigkeit des Narkosegases in den Hirnperforaten und für die Abflutungsgeschwindigkeit des Gases aus den Geweben und somit für die Einleitungs- und Ausleitungszeit ist. Die geringste Löslichkeit im Blut hat LACHGAS, dann FLUROXENE, ETHRANE und HALOTHAN, im Gegensatz dazu steht ÄTHER und METHOXYFLURAN.

Tabelle V Löslichkeitskoeffizient für 6 Inhalationsanästhetika
(37° C, 760 mmHg)

	Wasser/Gas	Blut/Gas	Öl/Gas
ÄTHER	13,1	12,1	65
LACHGAS	0,435	0,474	1,4
HALOTHAN	0,74	2,4	224
METHOXYFLURAN	4,5	13	825
FLUROXENE	0,84	1,37	47,7
ETHRANE	0,75	1,91	95,5

Der niedrige Siedpunkt von ÄTHER, HALOTHAN, FLUROXENE und ETHRANE bewirkt ein leichtes Verdampfen bei Raumtemperatur, im Gegensatz zu METHOXYFLURAN. Der Dampfdruck ist bei ÄTHER am größten. Bei HALOTHAN, FLUROXENE und ETHRANE liegt er niedriger, reicht aber aus, um eine für die narkotische Wirkung notwendige Konzentration in der Atemluft zu erreichen.

Die narkotische Kraft eines Anästhetikums läßt sich durch seinen MAC-Wert charakterisieren. Diese Zahl korreliert sehr eng mit dem Öl/Gas-Löslichkeitskoeffizienten des betreffenden Narkosemittels (Abb. 1). Die additive Wirkung von LACHGAS senkt in Kombination mit anderen Inhalationsanästhetika deren MAC-Wert.

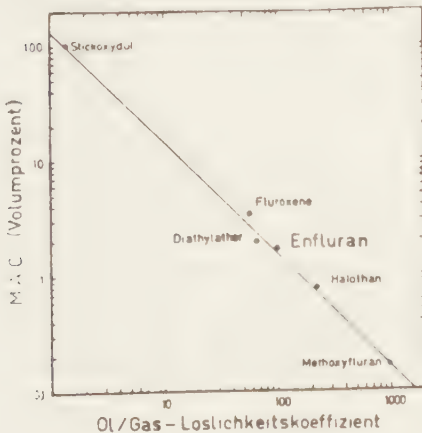


Abb. 1 Beziehung zwischen dem MAC (minimum alveolar concentration)-Wert und dem Öl/Gas-Löslichkeitskoeffizienten verschiedener Anästhetika.

(Modifiziert nach: (233))

Tab.

Wichtige physikalische und chemische Eigenschaften der 6 Inhalationsanästhetika

ÄTHER	LACHGAS	HALOTHAN	METHOXYFLURAN	FLUOROXEN	ETHRAN
Molekulargewicht	74,12	197,39	164,97	126,04	184
Siedepunkt (°C)	34,6	50,2	104,65	43,2	56,5
Dampfdruck (mmHg, 20°C)	442	243,3	23	286	180,0
MAC (in Vol%)	1,92	0,77	0,16	3,4	1,68
Brennbarkeit in Luft	ja	nein	ja	ja	nein
in Sauerstoff	1,8-36,5		7,0	4,2	
in N ₂ O/O ₂ - Gemisch	1,5-24,2		5,4	4,0	
Explosivität in Vol. %	ja	nein	2,7		nein
Geruch	unangenehm	süßlich	fruchtig		milder Äthergeruch (angenehm)

Nach Gegenüberstellung ihrer physikochemischen Eigenschaften werden die verschiedenen Haupt- und Nebenwirkungen der 6 Inhalationsanästhetika parallel auf die einzelnen Organsysteme verglichen.

Wirkung der 6 Inhalationsanästhetika auf Vegetativum, zentrales peripheres Nervensystem:

ÄTHER vermag auf zentralem Wege die Sympathikus-Aktivität zu steigern, wobei der Blutfluß selbst in sklerotischen Koranargefäßen aufrechterhalten wird. Die Barorezeptorenempfindlichkeit steigt zunächst an, stagniert aber bei einer weiteren Konzentrationserhöhung und kann schließlich auch wieder abnehmen.

Unter LACHGAS-Einfluß wird eine allgemeine Zunahme der Sympathikus-Aktivität festgestellt, die in weiterwerdenden Pupillen, in einer Erhöhung des Noradrenalinpiegels im Blut, einer Stimulation der peripheren Gefäße und einer Temperaturzunahme im Ösophagus deutlich wird.

METHOXYFLURAN hat demgegenüber keinen direkten Einfluß auf das sympathische Nervensystem. Es werden keinerlei Reflexe stimuliert.

Im Bereich der MAC verändert auch FLUROXENE die Aktivität des Sympathikus nicht. Bei der doppelten MAC kommt es allerdings zu einer deutlichen Aktivitätssteigerung, die ab der dreifachen MAC nicht mehr weiter zunimmt. FLUROXENE hat in der MAC-Dosierung keinen Einfluß auf die Barorezeptoren. Bei 8%, die der zweifachen MAC entsprechen, senkt FLUROXENE die der Schwerkraft entgegenwirkende (antigravitorische) Reflexbereitschaft signifikant. Bei der dreifachen MAC sind die Baroreflexe ganz aufgehoben. Daraus wird auf eine Unterdrückung der Depressorneurone der Medulla geschlossen und auf eine hieraus resultierende Exzitation des zentralen sympathischen Nervensystems.

Hohe ETHRANE-Konzentration führt zu einem Absinken der afferenten sympathischen Aktivität. Die periphere vaskuläre Reaktion auf sympathische Impulse bleibt, wie bei METHOXYFLURAN, erhalten. Hieraus wird auf eine Unterdrückung der Pressor-Elemente des Vasomotorenzentrums in der Medulla oblongata - wie übrigens auch bei HALOTHAN - geschlossen.

EEG-Veränderungen bei jeweils ansteigenden Konzentrationen werden als nächstes verglichen.

Unter DIÄTHYL-ÄTHER-Einfluß sind bei niedrigen Konzentrationen schnelle Aktivitäten und niedrige Wellenfolgen charakteristisch. Eine Vertiefung der Narkose geht mit einer Zunahme der Amplituden und einer Abnahme der Frequenz einher. Generalisierte myoklonische, tonische oder klonische Erscheinungen konnten unter ÄTHER erst bei der 2,7-fachen MAC registriert werden. Die hohe Letalität von Versuchstieren läßt die generalisierten, elektroenzephalographischen Störungen bei ÄTHER als Folge einer schweren ZNS-Läsion erscheinen.

Bei 25% N_2O werden die ersten EEG-Veränderungen in Form einer Abnahme der Alpha-Rhythmen gesehen. Die Alpha-Wellen verschwinden ganz bei Erreichen der CUNC. Bei weiterer Konzentrationszunahme entstehen schnelle Wellen, die von 4 - 8 Hz-Aktivitäten überlagert sind. Nur bei Überdruckanwendung kann es zu weiteren Verlangsamungen im EEG kommen.

Unter HALOTHAN werden die EEG-Aktivitäten mit zunehmender Konzentration bei gleichzeitiger Amplitudenvergrößerung immer langsamer. Paroxysmale Veränderungen konnten nie, auch nicht bei zusätzlichen akustischen Reizen, beobachtet werden.

Unter METHOXYFLURAN sind EEG-Stadien von schneller Aktivität im Stadium I bis zur längerdauernden elektrischen Stille im Stadium VI erkennbar. Mit zunehmender Konzentration werden die Aktionen langsamer.

Auch bei FLUROXENE sinkt die Frequenz der Aktivitäten unter gleichzeitigem Wachsen der Amplitude. Bei hoher Konzentration kann es zu kurzdauernden Suppressionen kommen.

Den unterschiedlichen Narkosetiefen entsprechend, sind unter ETHRANE 6 EEG-Stadien zu erkennen. Am Anfang stehen hier der Verlust von schnellen Aktivitäten bei hoher Amplitude. Bei steigender Konzentration dominieren langsame Wellen bei immer noch hohen Amplituden. Eine weitere Konzentrationszunahme zeigt Gruppen von langsamen und steilen Wellen hoher Amplitude, die von intermittierenden Perioden und sehr niedrigen Aktivität unterbrochen werden. Als Antwort auf akustische Reize kann es zu paroxysmalen rekrutierenden raschen Rhythmen kommen.

Der zerebrale Blutfluß (CBF) macht unter verschiedenen ÄTHER-Konzentrationen gegenläufige Veränderungen durch. Unter 2,4% kommt es

zu einem leichten Abfall, während bei 4,5% eine deutliche Zunahme des CBF gemessen wurde.

Bei LACHGAS wurde lediglich in einem von drei Fällen eine geringfügige Verschlechterung des CBF festgestellt.

HALOTHAN scheint über einen direkten Angriffspunkt an den Hirngefäßen den CBF zu steigern, unter gleichzeitigem Absinken des CVR, des zerebralen Gefäßwiderstandes.

Die Zunahme der Gehirndurchblutung unter METHOXYFLURAN ist geringer, aber doch auch signifikant. Die CVR sinkt auch hier leicht ab, ETHRANE schließlich beeinträchtigt den CBF zwischen 0,59 und 2,2 der MAC überhaupt nicht.

Die zerebrale Umsatzrate von O_2 , die CMR_{O_2} , sinkt unter dem Einfluß von 5 der hier besprochenen 6 Inhalationsanästhetika; lediglich LACHGAS steigert den Bedarf des Gehirns an O_2 unter der Narkose. ETHRANE gilt als potentester Depressor mit einem CMR_{O_2} -Abfall um 50% bei 3% ETHRANE.

Auch unter HALOTHAN und METHOXYFLURAN kommt es zu einer bemerkenswerten Toleranz gegenüber zerebraler Ischämie.

Die zerebrale Abbaurate von Glykogen nimmt unter ÄTHER, HALOTHAN, METHOXYFLURAN und ETHRANE jeweils um ungefähr 50% ab, wobei die intrazelluläre Glykogen-Konzentration nicht beeinträchtigt wird.

Unter HALOTHAN kommt es lediglich in vitro über eine Störung der Übertragung an den Synapsen zu einer neuromuskulären Blockade. In vivo erfolgt hingegen die Muskelantwort auf einen indirekten Reiz prompt. Über einen zentralen Mechanismus kommt es unter HALOTHAN dennoch zu einer Muskelrelaxation.

FLUROXENE hat eine unmittelbare Wirkung auf die motorische Endplatte. Mit zunehmender Narkosetiefe kommt es auf diesem Weg zu einer Verlängerung der Refraktärzeit der Muskulatur, nicht aber zur neuromuskulären Blockade.

Hohe Konzentrationen von ETHRANE bewirken eine direkte Abschwächung der Muskelzuckung. Diese nicht kurariforme neuromuskuläre Blockade trägt entscheidend zu der klinisch ausgeprägten relaxierenden Wirkung von ETHRANE bei.

ÄTHER hat eine kurareähnliche Wirkung, die seine Anwendung bei Patienten mit Myasthenia gravis untersagt.

Der Liquordruck steigt unter ÄTHER-Wirkung, was eine Kontraindikation für Patienten mit entsprechender Vorschädigung bedeutet. HALOTHAN steigert ebenfalls den Liquordruck. Von klinischer Bedeutung ist diese Wirkung allerdings nur bei Patienten mit intrakraniellen Erkrankungen. Zudem ist der Anstieg nur vorübergehend und kann gemildert werden durch eine schon vorher hergestellte Hypokapnie.

Die Konzentrationsfähigkeit wird von allen 5 Anästhetika herabgesetzt und das Zeitgefühl wird beeinträchtigt. LACHGAS trägt speziell das Wort- und Bildgedächtnis.

Wirkung der 5 Inhalationsanästhetika auf Herz- und Kreislaufsystem:

In der Regel wird der arterielle Blutdruck bei ÄTHER-Konzentrationen zwischen 1,5 und 5,5 Vol-% unverändert gefunden; allein als Folge der Vasodilatation kann es mitunter zu einem leichten Absinken kommen.

LACHGAS hat keinen Einfluß auf den arteriellen Blutdruck.

HALOTHAN wirkt auf Herz- und Kreislauf in Abhängigkeit von der Dosis allgemein depressiv. Die konzentrationsentsprechende Abnahme des arteriellen Blutdrucks übertrifft also nicht. Zu beachten ist der erhebliche Blutdruckabfall während der üblicherweise höheren Anflutungskonzentration während der Einleitung. Über eine Hypoventilation mit folgendem CO_2 -Anstieg, der daraus resultierenden Sympathikus-Erregung und verstärkten Adrenalin-Ausschüttung läßt sich eine gegenteilige Wirkung, ein Blutdruckanstieg provozieren.

Auch METHOXYFLURAN hat mit einer dosisabhängigen nach abwärts gerichteten Blutdruckveränderung belastet, die jedoch nur von kurzer Dauer ist und sich nach ungefähr 15 Minuten bei einem nur wenig unter dem Ausgangswert liegenden Punkt einpendelt.

Bei FLUROXENE sind die Autorenmeinungen widersprüchlich. Ob der arterielle Blutdruck mit zunehmender Narkosetiefe ansteigt oder bis zur Konzentration von 12 Vol-% normal ist, muß offen bleiben.

ETHRANE bewirkt meist eine leichte Senkung des arteriellen Blutdrucks; aber auch gleichbleibende Werte sind beschrieben.

Die Pulsfrequenz bleibt unter ÄTHER konstant oder wird nur leicht beschleunigt.

Unter LACHGAS verändert sich die Herzfrequenz nicht.

Die negative Chronotropie bei HALOTHAN nimmt mit steigender Konzentration zu.

Das Verhalten der Herzfrequenz unter METHOXYFLURAN wird von mehreren Autoren unterschiedlich beschrieben. Eine Frequenzverlangsamung wurde öfter beobachtet als eine unveränderte Anzahl der Herzschläge. Einige wenige Autoren sahen sogar eine Frequenzerhöhung. Eventuell hat METHOXYFLURAN eine biphasische Wirkung, die anfangs kurzfristig eine Beschleunigung und anschließend eine Verlangsamung der Herzaktion bedingt.

FLUROXENE erhöht die Herzfrequenz nach einer kurzen Latenzzeit um durchschnittlich 10-20 Schläge pro Minute.

ETHRANE hält die Pulsfrequenz stabil.

Die myokardiale Depression durch ÄTHER ist nach einigen Autoren am geringsten von allen Inhalationsanästhetika; dennoch wird auch hier der Verdacht der negativen Inotropie geäußert, da der zentrale Venendruck und der enddiastolische Ventrikeldruck vereinzelt erhöht gefunden werden, bei gleichzeitig gesunkenem venösen Zustrom und Herzschlagvolumen.

Die myokardiale Funktion wird durch LACHGAS nicht oder nur in unbedeutendem Ausmaß geschwächt. Der zentrale Venendruck bleibt unverändert. Herzschlag- und Herzminutenvolumen bleiben bei 20-80% N_2O ohne signifikante Änderung.

HALOTHAN provoziert eine negative Inotropie in der Größenordnung von 13% bei 1,0 Vol-%. Der gesenkten Myokardkraft folgt eine konzentrationsabhängige Verminderung des Schlagvolumens. Bei gleichzeitig gedrosselter Frequenz nimmt auch das Herzminutenvolumen ab.

Auch METHOXYFLURAN senkt die myokardiale Kraft. Der direkt negativ inotrope Effekt läuft der Konzentration parallel. Die Meinungen über das Verhalten des HMV verlaufen ebenso divergent wie bei der Herzfrequenz. Teils stellte man ein dosisabhängiges Absinken des HMV fest, teils gar einen geringen Anstieg bei gleichzeitiger Spontanatmung und letztlich bei neueren Arbeiten überhaupt keine Veränderungen.

FLUROXENE bedingt ebenfalls eine Myokarddepression. Das Schlagvolumen wird allerdings bis 12 Vol-% unverändert gefunden und das Herzminutenvolumen steigt mit zunehmender Narkosetiefe und -dauer sogar an. Der zentrale Venendruck wird demgegenüber erhöht gemessen.

ETHRANE wird von einigen Autoren von jeglicher Irritation der Kontraktilität freigesprochen, wenn nicht gleichzeitig Adrenalin verabreicht wird, das zu einer Inkompatibilitätsreaktion führt. Andere Autoren konnten aber auch durch ETHRANE einen negativ inotropen Effekt nachweisen, der geringer als bei HALOTHAN und METHOXYFLURAN war.

Außer harmlosen supraventrikulären Extrasystolen werden unter ÄTHER, wie unter LACHGAS keine Herzrhythmusstörungen beobachtet.

Bei HALOTHAN kann man bei gleichzeitiger Hyperkarbie von 86 mm Hg, die bei sorgfältiger Überwachung der Atmung nicht entstehen kann, ventrikuläre Arrhythmien registrieren. Abgesehen von der erhöhten CO_2 -Konzentration kommt es nur bei oberflächlicher Anästhesie zu vorübergehenden Arrhythmien.

METHOXYFLURAN bedingt nur geringe Irritationen des Herzrhythmus. Mitunter treten A-V- und isorhythmische Dissoziationen auf, selten ventrikuläre Extrasystolen. Als Positivum muß hier noch der desensibilisierende Effekt von METHOXYFLURAN auf die Reaktion des Herzens gegenüber zirkulierenden Katecholaminen erwähnt werden.

Der Herzrhythmus wird durch FLUROXENE wenig gestört. Epinephrin kann auch hier gefahrlos verabreicht werden, da FLUROXENE nicht sensibilisierend wirkt.

Unter ETHRANE bleibt der Herzrhythmus stabil.

Die Koronardurchblutung nimmt unter ÄTHER bis zum chirurgischen Narkosestadium zu. Andererseits steigt unter ÄTHER jedoch der O_2 -Verbrauch des schlagenden Herzens signifikant an, was schließlich ÄTHER für das vorgeschädigte Herz nicht geeignet erscheinen läßt.

Auf HALOTHAN hingegen reagieren die Koronargefäße mit Konstriktion, woraus allerdings nie eine myokardiale Hypoxie resultiert. Vielmehr erklärt man die koronare Vasokonstriktion als positiven autoregulatorischen Mechanismus bei gleichzeitig gesenktom O_2 -Verbrauch und herabgesetzter myokardialer Leistung.

Unter METHOXYFLURAN wurde mitunter ein Absinken der Koronardurchblutung beobachtet.

Nach länger dauernder FLUROXENE-Narkose steigt der myokardiale O_2 -Verbrauch.

Eine der wenigen unter LACHGAS beobachteten Veränderung betrifft den totalen peripheren Widerstand, der um 16% erhöht gefunden wurde. Andere Autoren entdeckten aber auch hier keinen signifikanten Einfluß.

Der totale periphere Widerstand sinkt unter HALOTHAN infolge der Vasodilatation durch partielle Blockade der Alpha-Rezeptoren der Gefäße.

METHOXYFLURAN senkt mitunter den peripheren Widerstand leicht, ohne aber die periphere Durchblutung folgeschwer zu beeinträchtigen.

Auch FLUROXENE verringert den totalen peripheren Widerstand.

Der ÄTHER, der bei üblichen Konzentrationen das kardiovaskuläre System nur in Maßen beeinflusst, unterdrückt die physiologische kardiovaskuläre Reaktionsfähigkeit auf eine CO_2 -Stimulation, eine Eigenschaft, die auch dem LACHGAS angelastet werden muß.

Die spezielle kardiovaskuläre Stabilität macht FLUROXENE und ETHRANE bei kardial vorgeschädigten Patienten zu geeigneten und empfehlenswerten Anästhetika.

Wirkung auf Atmung und Respirationstrakt:

Von den 6 Inhalationsanästhetika zeigen HALOTHAN, METHOXYFLURAN und FLUROXENE eine deutliche Atemdepression, die sich auch in der Abnahme der ventilatorischen Reaktionsfähigkeit auf einen CO_2 -Reiz zeigt.

Bei ÄTHER kommt es bei zunehmender Narkosetiefe zu einer zentralen Depression, die vom Großhirn zur Medulla fortschreitet und schließlich das Atemzentrum dämpft. Der mittlere Pa_{CO_2} bleibt aber auch bei relativ tiefer ÄTHER-Narkose unverändert oder² sinkt sogar leicht ab. Zusammenfassend bedeutet das für ÄTHER eine zu vernachlässigende Atemdepression. Das Atemzugvolumen sinkt unter ÄTHER bei steigender Konzentration ab, wie auch unter HALOTHAN (hier erheblich) und METHOXYFLURAN.

Bei ETHRANE wird auch von einer leichten Einbuße des Atemzugvolumens gesprochen; jedoch haben andere Autoren sogar einen Anstieg des Atemzugvolumens beobachtet. Die gleichzeitig ansteigende Atemfrequenz führt jedenfalls zu einer Kompensation des etwaigen Atemzugvolumenverlustes - wie übrigens auch bei ÄTHER -, sodaß die alveoläre Ventilation und das Atemminutenvolumen bei beiden Anästhetika unverändert bleibt.

Der Atemfrequenzanstieg unter HALOTHAN, METHOXYFLURAN und FLUROXENE kann den Verlust der alveolären Ventilation nicht kompensieren. LACHGAS führt kaum zu Veränderungen der respiratorischen Parameter. Es wird ihm lediglich ein stimulierender oder ventilationssparender Effekt und eine signifikante Abnahme des anatomischen Totraumes nachgesagt.

Bei ÄTHER ist man sich über die Veränderung der Totraumventilation nicht einig. Man beobachtete sowohl Anstieg und Abnahme, als auch ein Gleichbleiben.

Die Totraumbelüftung unter HALOTHAN steigt demgegenüber eindeutig an. Günstig wirkt sich die relaxierende Wirkung des HALOTHANS auf glatte Muskulatur aus. Die resultierende Bronchodilatation wird bei Bronchialspasmus ausgenutzt.

Ob bei ÄTHER die über verschiedene Mechanismen mögliche Bronchokonstriktion oder -dilatation vorherrscht, kann nicht mit letzter Sicherheit festgehalten werden.

Unter den 6 Inhalationsanästhetika ist die Schleimhautreizung unter ÄTHER am stärksten. Während der Anflutung kann es auf reflektorischem Weg zu einer - wenn auch kurzfristigen - Tachypnoe oder gar einem flüchtigen Atemstillstand kommen. Die durch die Schleimhautirritation vermehrte Sekretion macht eine vorherige Atropinanwendung unerlässlich.

HALOTHAN verfügt noch über die - speziell für die Chirurgen - wünschenswerte Eigenschaft der Unterdrückung des Hustenreflexes.

Eine chemische Eigenschaft des LACHGAS bedingt ein noch erwähnenswertes Phänomen: die Diffusionsanoxie mit folgender Hypoxämie. Eine kurzzeitige O_2 -Beatmung im Anschluß an die N_2O -Narkose hemmt diese Gefahr.

Als letzte spezielle Eigenart einer der 6 Inhalationsanästhetika soll die Möglichkeit des Entstehens eines Lungenödems nach sehr langer und überdosierter (mindestens 2 MAC) FLUROXENE-Narkose erwähnt werden.

Wirkung der 6 Inhalationsanästhetika auf die Leber:

Die Transaminasen, als empfindliche Indikatoren einer Leberzellschädigung, bleiben nach ÄTHER-, LACHGAS-, FLUROXENE- und ETHRANE-Narkosen im Schwankungsbereich der Norm.

Bei FLUROXENE resultiert auch aus zusätzlichen CO_2 -Gaben, im Gegensatz zu HALOTHAN und METHOXYFLURAN, kein Hinweis auf eine Leberzellschädigung.

LACHGAS beeinflusst als einziges der 6 Inhalationsanästhetika die Leber überhaupt nicht.

Unter HALOTHAN und METHOXYFLURAN werden postoperativ häufig leicht erhöhte Transaminasenwerte festgestellt. Massivere postoperative Veränderungen der GPT, GOT und alkalischen Phosphatase sind bei klinisch üblicher Dosierung und durchschnittlicher Operationsdauer sowohl bei HALOTHAN wie bei METHOXYFLURAN selten. HALOTHAN, und das ihm in der Wirkung auf die Leber ähnelnde METHOXYFLURAN, sind sicher nicht uneingeschränkt lebertoxisch. Eine genaue Dosierung ist aber oberstes Gebot, da es bei exzessiver Überdosierung nach HALOTHAN und METHOXYFLURAN zu irreversiblen Zellschäden kommt. HALOTHAN führt zu einer von HMV und Blutdruck unabhängigen Senkung der Leberdurchblutung. Die dadurch verringerte O_2 -Tension in der Umgebung der Leberparenchymzelle könnte eine Erklärung für die Leberschädigung sein. HALOTHAN erfüllt nach den klassischen Merkmalen nicht die Kriterien eines hepatotoxischen Stoffes; dennoch besteht nach der amerikanischen "National Halothane Study" die Möglichkeit der Auslösung einer massiven, tödlich verlaufenden Lebernekrose durch HALOTHAN. Die Ursache ist nach Meinung anderer Autoren in einer idiosynkratischen Überempfindlichkeitsreaktion zu sehen, wie sie auch für METHOXYFLURAN postuliert wird. Für eine Sensibilisierung sprechen auch hohe Leukozytosen und Eosinophilien. Zwischen den beiden halogenierten Stoffen METHOXYFLURAN und HALOTHAN soll sogar die Möglichkeit einer Kreuzallergie bestehen.

Alle hier besprochenen Inhalationsanästhetika mit Ausnahme von LACHGAS hemmen die Glutamatoxidation in den Mitochondrien der Leberzelle im Narkose-Stadium 3. METHOXYFLURAN hat in Abhängigkeit zur Fettlöslichkeit den größten Hemmeffekt, gefolgt von HALOTHAN, ENFLURANE, DIÄTHYL-ÄTHER und FLUROXENE.

Eine ÄTHER-Narkose fördert mitunter anfangs die Stoffwechselleistung der Leber, was sich in einer Hyperglykämie durch Glykogenfreisetzung aus der Leber zeigt. Bei Versuchstieren im Urin nachgewiesene leberspezifische Antigene nach ÄTHER-Narkosen deuten die Möglichkeit eines parenchymatösen Schadens auch durch ÄTHER an.

Durch ETHRANE wird die Leber weder passiv erheblich beeinflusst, noch aktiv gefordert, da es wenig oder gar nicht von der Leber abgebaut wird.

HALOTHAN und METHOXYFLURAN werden demgegenüber zum großen Teil in der Leber abgebaut.

Wirkung der 6 Inhalationsanästhetika auf die Niere:

Am wenigsten beeinflussen FLUROXENE und ETHRANE die Nierenfunktion. Von beiden Anästhetika sind keine nachteiligen Auswirkungen bekannt.

ÄTHER und LACHGAS nehmen mit relativ geringfügigen Wirkungen auf die Niere eine Mittelstellung ein. Die glomeruläre Filtrationsrate wird durch beide Anästhetika herabgesetzt; durch ÄTHER etwas deutlicher als durch LACHGAS. Während LACHGAS die PAH-Clearance kaum deprimiert, wird unter ÄTHER eine Erniedrigung bis um 52% gemessen. Nach Ende der Narkose kehren die Werte, nach LACHGAS aber auch nach ÄTHER wieder schnell zur Norm zurück. Gesicherte nierenspezifische Antigene im Anschluß an eine ÄTHER-Narkose deuten eine Nierenparenchymschädigung an, sei sie auch noch so gering und voll reversibel.

Eine einmalige Nebenwirkung unter den 6 Inhalationsanästhetika bedeutet die Reizwirkung des im Harn ausgeschiedenen ÄTHERS auf die ableitenden Harnwege. Erythrozythen und Eiweiß sind als Folge 2-3 Tage postnarkotisch möglich.

Als direkte Wirkung des LACHGASES auf die Tubulusfunktion versteht man die deutliche Abnahme der Urinausscheidung unter N_2O -Einfluß.

HALOTHAN und - wegen des Verdachtes der Nephrotoxizität mit einigem Abstand - METHOXYFLURAN nehmen mit ihren teilweise gravierenderen Nebenwirkungen auf die Niere Platz 5 und 6 in der Rangliste der "Nierenfreundlichkeit" ein.

Die glomeruläre Filtrationsrate und der Nierenplasmastrom sinken unter HALOTHAN schon bei Konzentrationen innerhalb der MAC ab. Die deutlich gesenkte Urinausscheidung und die Verminderung der Natrium-Ausscheidung gehören zu den stärksten Veränderungen unter HALOTHAN. Die Chlor-Ausscheidung geht ebenfalls zurück, während die Kalium-Exkretion ansteigt. Nur kurze Zeit nach Narkoseende näherten sich diese Werte aber wieder dem Normbereich. Die endogene Kreatininclearance sinkt ebenfalls vorübergehend unter HALOTHAN ab. Als Zeichen einer intrarenalen Vasokonstriktion steigt der intrarenale Gefäßwiderstand. Andere Autoren sahen allerdings bei mit HALOTHAN narkotisierten Hunden in Angiogrammen eine Dilatation der Präarteriolen. Die Nierendurchblutung jedenfalls sinkt unter HALOTHAN um etwa 1/4 ab. Die intrarenale Autoregulation bleibt von HALOTHAN unbeeinflusst, da aus dem Absinken des HMV und des Perfusionsdruckes eine Zunahme des Filtrationsdruckes resultiert.

METHOXYFLURAN wird als einziges der 6 Inhalationsanästhetika als Auslöser einer dosisabhängigen toxischen Nephropathie genannt, die etwa in 17% aller Fälle auftreten soll und 10-20 Tage andauert. Als Charakteristikum der METHOXYFLURAN-Wirkung werden pitressinresistente Polyurie, Hypernatri- und Hyperchlorämie, Serumhyperosmolalität und eine Zunahme des Serum-Harnstoff-N angegeben. Die Niere verliert ihre Konzentrations- und Verdünnungsfähigkeit und die Reaktionsfähigkeit auf exogenes antidiuretisches Hormon, was an einen Tubulusdefekt denken läßt. Der Anstieg des Blut-Harnstoff-N läßt allerdings eher eine allgemeine Nierenläsion vermuten. Histologisch handelt es sich um Veränderungen hauptsächlich im proximalen Tubulus contortus. Ein Niederschlag von Calciumoxalatkristallen in der Rinde von Transplantationsnieren, der weder bei ÄTHER noch bei HALOTHAN beobachtet wurde, läßt METHOXYFLURAN als Anästhetikum bei Nierentransplantationen ungeeignet erscheinen.

Nicht alle Autoren berichten nachteiliges über METHOXYFLURAN-Wirkungen auf die Niere. Ein Team räumt METHOXYFLURAN unter den Inhalationsanästhetika gar eine günstige Stellung hinsichtlich der Niere ein. Mehrere andere Autorengruppen konnten auch über keine Nierendysfunktion unter METHOXYFLURAN berichten.

Wirkung der 6 Inhalationsanästhetika auf den Gastrointestinaltrakt: LACHGAS und METHOXYFLURAN haben keine Wirkung auf den Digestionstrakt. Das Fehlen von postnarkotischer Nausea und postnarkotischem Erbrechen gehört zu den unbestrittenen Vorteilen von METHOXYFLURAN.

Zur Zeit der Tropfnarkose waren Übelkeit und Erbrechen bei ÄTHER eine normale Begleitreaktion. Die jetzt übliche Intubation verhindert die Irritation der Mundschleimhaut durch verschluckten Ätherhaltigen Speichel, und die moderne Verdampfmethode senkt die verabreichte ÄTHER-Gesamtmenge, wodurch der zentrale Auslösungsmechanismus der Übelkeit gehemmt wird.

Bei HALOTHAN, FLUROXENE und ETHRANE kann es in seltenen Fällen zu Übelkeit und Erbrechen kommen. Die gastrointestinale Motilität wird unter HALOTHAN und FLUROXENE gesenkt; kurz nach dem Aufwachen ist der Tonus der glatten Muskulatur bei beiden Anästhetika wieder normal.

HALOTHAN wirkt über einen peripheren Angriffspunkt noch antagonistisch zu Morphin, Neostigmin, Acetyl- β -methylcholin und Barium. Ein Vorteil von HALOTHAN ist die Hemmwirkung auf Salivation und muköse Sekretion.

Wirkung der verschiedenen Substrate im Blut:

Der Plasmaspiegel der Katecholamine wird durch fast alle Inhalationsanästhetika beeinflusst. Unter ÄTHER kommt es zu einer Überproduktion von Katecholaminen, während der Katecholaminspiegel unter HALOTHAN auffallend gering ist. Unter LACHGAS steigt die Noradrenalinkonzentration, wie auch unter ETHRANE merklich an. Der Adrenalinsspiegel bleibt bei N_2O unverändert und nimmt bei ETHRANE sogar häufiger und stärker ab als zu. Der Plasma-Katecholamingehalt wird im arteriellen Bereich durch METHOXYFLURAN kaum verändert, während im venösen Schenkel eine merkliche Abnahme der Katecholaminkonzentration resultiert, was METHOXYFLURAN für den Notfall nicht sehr geeignet erscheinen läßt.

Über das Verhalten des Plasma-Cortisolspiegels kann nur eine Aussage bezüglich zweier Anästhetika gemacht werden: unter METHOXYFLURAN tritt keine signifikante Änderung ein, wohingegen ETHRANE - sicherlich mit Unterstützung des Operationsstresses - den Plasma-Cortisol-Wert verdoppelt.

Der Blutzuckerspiegel steigt intraoperativ unter ÄTHER und HALOTHAN eindeutig an. ETHRANE alleine scheint keine Blutzuckeränderung zu bewirken; mit Operationsbeginn wird allerdings ein deutlicher Anstieg offenbar. Bei FLUROXENE bleibt der Blutzucker bis zur doppelten MAC normal; bei einer Konzentration von 13,6 Vol-% (= 4 MAC) wird der Blutzuckerspiegel leicht erhöht gemessen.

ÄTHER beeinträchtigt den Fettstoffwechsel nicht. HALOTHAN hingegen senkt die Gesamtlipide, die veresterten Fettsäuren und das Cholesterin. Andere Autoren beobachteten allerdings bei Ratten auch einen Anstieg der freien Fettsäuren. Bei hoher FLUROXENE-Konzentration sinkt der Fettsäurespiegel, was andere auch unter ETHRANE festgestellt haben. Diese ETHRANE-Wirkung wird jedoch von anderen, die keinerlei Fettsäurespiegelveränderungen dokumentieren konnten, angezweifelt.

Zwischen den gleichen Gruppen besteht auch ein Widerspruch bei der Beurteilung der Plasma-Insulin-Veränderung unter ETHRANE. Einmal wurde keine Plasma-Insulin-Verschiebung zum anderen aber eine Erhöhung des Insulinspiegels gegen Ende der Operation angegeben.

ÄTHER, LACHGAS, HALOTHAN und METHOXYFLURAN hemmen, wenn auch bei unterschiedlich hohem Gasdruck, die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation.

Das Verhalten der wichtigsten Elektrolyte liegt nur von HALOTHAN und ETHRANE vor. Calcium- und besonders Kalium-Ionen werden unter HALOTHAN

verstärkt verloren, während bei ETHRANE der Natriumspiegel absinkt und der Gehalt an Kalium-, Chlorid- und Calcium-Ionen unverändert bleibt. Natrium- und Chlorid-Ionen werden bei HALOTHAN dafür wieder vermehrt im Serum gefunden.

Serum-Harnstoff-N und Kreatinin bleiben unter ETHRANE unverändert. Unter HALOTHAN steigen die harnpflichtigen Substanzen leicht an; auch die Harnsäure ist vorübergehend erhöht. Beide Anästhetika bedingen eine rasch wieder abklingende Leukozytose.

Nach bisherigem Abwägen der chemischen und physikalischen Eigenschaften und der Haupt- und Nebenwirkungen der verschiedenen 6 Inhalationsanästhetika an Hand des heutigen wissenschaftlichen Erkenntnisstandes kommt man zu dem Schluß, daß HALOTHAN, wie ETHRANE - jeweils in Kombination mit LACHGAS-Sauerstoff - den Anforderungen an ein ideales Anästhetikum am ehesten entsprechen.

Zusammenfassung:

Nach einem geschichtlichen Überblick der zur Zeit gebräuchlichen Inhalationsanästhetika und nach Aufzeichnen ihrer pharmakologischen Eigenschaften und ihrer Wirkungen auf die verschiedenen Organsysteme war es Aufgabe dieser Arbeit ihre Vor- und Nachteile abzuwägen.

Obwohl Äther recht wenig organspezifisch ungünstige Eigenschaften aufweist, ist es wegen seiner Explosionsgefahr durch nicht explosible Anästhetika verdrängt worden. Methoxyfluran ist wegen seiner nachgewiesenen nierentoxischen Nebenwirkungen trotz etlicher anderer Vorteile sehr umstritten und nur in beschränktem Umfang in Gebrauch. Lachgas ist auf Grund seiner fast ausschließlich analgetischen Wirkung lediglich im Zusammenhang mit anderen Inhalationsanästhetika anwendbar. Fluroxene und Ethrane, zwei in den letzten Jahren neu entwickelte Ätherverbindungen, lenken heute die Aufmerksamkeit auf sich. Die Untersuchungen über beide Stoffe sind noch nicht abgeschlossen und zum Teil recht widersprüchlich. Ganz besonders Ethrane besitzt etliche günstige Eigenschaften. Zu seinen Vorteilen gehört eine hohe zerebrale Ischämietoleranz infolge der herabgesetzten CMR_{O_2} . Unter kliniküblicher Dosierung kommt es, wenn überhaupt, nur zu einem geringen Blutdruckabfall. Der negativ inotrope Effekt, falls überhaupt vorhanden, tritt nur schwach in Erscheinung. Ethrane ist deshalb für kardial vorgeschädigte Patienten gut geeignet. Trotz widersprüchlicher Aussagen ist Ethrane auch keine auffallende Atemdepression anzulasten, weitere Vorteile sind sein geringer Metabolismus in der Leber und sein minimaler Einfluß auf die Nierenfunktion. Seine Anwendung ist jedoch kontraindiziert bei Patienten mit Krampfnеigung. Mit Halothan hat es die erhöhte Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Katecholaminen gemeinsam. Halothan ist immer noch mit dem Makel der Lebertoxizität behaftet. Von dieser strittigen Frage abgesehen, ist bei Halothan in den Händen eines erfahrenen Anästhesisten mit bleibenden Nebenwirkungen nicht zu rechnen.

Literaturverzeichnis:

1. Ackermann, U., Foitzik, H., Höltje, W., Lawin, P.: Die Beeinflussung des Säure-Basen-Haushaltes und der Sauerstoffsättigung durch Methoxyflurannarkosen unter Spontanatmung. *Z.prakt. Anästh.* 1,49(1970)
2. Adams, R., W., Gronert, G.A., Sundt, T.M., Michenfelder, J.D.: Halothane, hypocarponia, and cerebrospinal fluid pressure in neurosurgery. *Anesthesiology* 37,510(1972)
3. Ahlgren, J., Trägårdh, B.: Renal angiography during halothane anaesthesia in the dog. *Acta anaesth.scand.* 17,103(1973)
4. Ahlgren, J., Szilacy, L., Trägårdh, B.: Coronary angiography during halothane anaesthesia in the dog. *Acta anaesth.scand.* 16,51(1972)
5. Airaksinen, M.M., Rosenberg, P.H., Tammisto, T.: A possible mechanism of toxicity of trifluoroethanol and other halothane metabolites. *Acta pharmacol.toxicol.* 28,299(1970)
6. Alexander, S.C., Wollmann, H., Cohen, P.J., Chase, P.E., Melman, E., Dripps, R.L.: Cerebral blood flow and metabolism during halothane anaesthesia in man. *Fed.Proc.* 22,187(1963)
7. Atallah, M.M., Geddes, I.C.: Metabolism of halothane during and after anaesthesia in man. *Brit.J.Anaesth.* 45,464(1973)
8. Auberger, H., Henrich, J.: Methoxyflurane und Nierenfunktion. *Anästhesist* 14,202(1965)
9. Bahlman, S.H., Eger, E.I., Halsey, M.J., Stevens, W.C., Shakespeare, T.F., Smith, N.T., Cromwell, T.H., Fourcade, H.: The cardiovascular effects of halothane in man during spontaneous ventilation. *Anesthesiology* 36,494(1972)
10. Bahlman, S.H., Eger, E.I., Smith, N.T., Stevens, W.C., Shakespeare, T.F., Sawyer, D.C., Halsey, M.J., Cromwell, T.H.: The cardiovascular effects of nitrous oxide-halothane anesthesia in man. *Anesthesiology* 35,274(1971)
11. Bain, J.A., Calton, D.V., Cox, J.M.R.: The effect of general anaesthesia on the tolerance of cerebral ischaemia in rabbit. *Can.Anaesth.Soc.J.* 14,69(1967)
12. Barr, G.A., Mazze, R.L., Cousins, M.J., Kosek, J.C.: An animal model for combined methoxyflurane and gentamycin nephrotoxicity. *Brit.J.Anaesth.* 45,306(1973)
13. Barth, L.: The effect of halothane on the neuromuscular blocking action of pancuronium (pavulon). *Acta anaesth.scand.* 16,99(1972)
14. Basford, A.B., Fink, B.R.: The teratogenicity of halothane in the rat. *Anesthesiology* 29,1167(1968)

15. Beer, D., Beer, R., von Wolff, A., Duffner, H.: Die Einwirkung des neuen Inhalationsnarkotikums Ethrane auf Myokardkontraktilität und Hämodynamik im Vergleich zu Halothan. *Anästhesist* 22, 192 (1973)
16. Belfrage, S., Ahlgren, I., Axelson, S.: Halothane hepatitis in an anesthesist. *Lancet* 1466 (1969)
17. Bennis, J., Smith, U.: Effect of halothane on lipolysis and lipogenesis in human adipose tissue. *Acta anaesth. scand.* 17, 76 (1973)
18. Bergstrand, A., Collste, L. G., Franksson, C., Glas, J.-E., Löfström, B., Magnusson, G., Nordenstam, H., Werner, B.: Oxalosis in renal transplants following methoxyflurane anaesthesia. *Brit. J. Anaesth.* 44, 569 (1972)
19. Berman, M. L., Lowe, H. J., Bochantin, J., Hagler, A.: Uptake and elimination of methoxyflurane as influenced by enzyme induction in the rat. *Anesthesiology* 38, 352 (1973)
20. Böhler, K.: Anästhesiebedingte Veränderungen der Nierenfunktion und renalen Elektrolytexkretion. *Anästhesist* 18, 396 (1969)
21. Bimar, J., Naquet, R.: Neurophysiological aspects. In: *Handb. exp. Pharm.* XXX Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1972
22. Biscoe, T. J., Millar, R. A.: The effect of cyclopropane, halothane and ether on sympathetic ganglionic transmission. *Brit. J. Anaesth.* 38, 3 (1966)
23. Black, G. W., Keilty, S. T.: Renal function following methoxyflurane anaesthesia. *Brit. J. Anaesth.* 45, 353 (1973)
24. Black, G. W.: A comparison of cardiac rhythm during halothane and methoxyflurane anaesthesia at normal and elevated levels of P_{aCO_2} . *Acta anaesth. scand.* 11, 103 (1967)
25. Blackmor, W. P., Erwin, R. W., Wigand, O. F., Lipsey, R.: *Anesthesiology* 21, 489 (1960)
26. Blake, D. A., Cascorbi, H. F.: A note on the biotransformation of fluroxene in two volunteers. *Anesthesiology* 32, 560 (1970)
27. Blake, D. A., Roseman, R. S., Cascorbi, H. F.: Anesthesia LXXIV: Biotransformation of fluroxene-I. Metabolism in mice and dogs in vivo. *Biochem. pharmacol.* 16, 1237 (1967)
28. Bloom, B. R., Bennett, B.: *Science* 153, 80 (1966)
29. Borchert, K., Beckmann, K.: Äthernarkosen im modernen anästhesiologischen Routinebetrieb. *Anästh. prax.* 5, 77 (1970)
30. Brechner, V. L., Watanabe, R. S., Dornette, W. H. L.: Values for serum glutamic oxalacetic transaminase following anesthesia with fluoromar. *Anesthesia & Analgesia* 37, 257 (1958)

31. Bridges, B.E., Jr., Eger, E.I., II: The effect of hypocapnia on the level of halothane anesthesia in man. *Anesthesiology* 27,634(1966)
32. Brown, B.R.: Hepatic microsomal lipoperoxidation and inhalation anesthetics: A biochemical and morphologic study in the rat. *Anesthesiology* 36,458(1972)
33. Brown, B.R., Jr., Crout, J.R.: A comparative study of the effects of five general anesthetics on myocardial contractility: I. Isometric conditions. *Anesthesiology* 34,236(1971)
34. Brunner, E.A.: The effects of diethyl ether on carbohydrate metabolism in skeletal muscle. *Anesthesiology* 30,24(1969)
35. Bunker, J.P., Forrest, W.H. Jr., Mosteller, F.: The national halothane study. Washington DC, Government Printing Office (1969)
36. Burbridge, N.J., Farman, J.V., Hains, J.D.: Renal failure and methoxyflurane. *Brit.J. Anaesth.* 44,895(1972)
37. Burn, J.H., Epstein, H.G., Feigan, J.A., Paton, W.D.: *Brit.med. J.* 11,478(1957)
38. Cale, J.O., Parks, C.R., Jenkins, M.T.: Hepatic and renal effects of methoxyflurane in dogs. *Anesthesiology* 23,248(1962)
39. Calvert, J.R., Steinhaus, J.E., Lange, S.J., Taylor, D.A.: Halothane as a depressant of cough reflex. *Anesthesia & Analgesia* 45,76(1966)
40. Cascorbi, H.F.: Biotransformation of drugs used in anesthesia. *Anesthesiology* 39,115(1973)
41. Cascorbi, H.F., Singh-Amaranath, A.V.: Modification of fluoro-xene toxicity. *Anesthesiology* 38,454(1973)
42. Cascorbi, H.F., Singh-Amaranath, A.V.: Fluoroxene toxicity in mice. *Anesthesiology* 37,480(1972)
43. Cascorbi, H.F., Vesell, E.S., Blake, D.A., Helrich, M.: Genetic and environmental influence on halothane-metabolism in twins. *Clin. Pharmacol. Ther.* 12,50(1971)
44. Cascorbi, H.F., Gravenstein, J.S.: Parenchymschaden nach Halothan und Methoxyfluran. *Anaesthesist* 20,413(1971)
45. Cascorbi, H.F., Vesell, E.S., Blake, D.A., Helrich, M.: Halothane biotransformation in man. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 179,244(1971)
46. Cascorbi, H.F., Blake, D.A., Helrich, M.: Halothane biotransformation in mice and man. Second symposium on the cellular toxicity of anesthetics, ed. R.B. Fink. Baltimore: Williams & Wilkins 1971
47. Cascorbi, H.F., Blake, D.A.: Trifluoroethanol and halothane

biotransformation in man. *Anesthesiology* 35,495(1971)

48. Cascorbi, M.F., Blake, D.A., Melrich, M.: Differences in the biotransformation of halothane in man. *Anesthesiology* 32,119 (1970)
49. Chase, R.E., Moladay, D.A., Fiserova-Bergerova, V., Saidman, L.J., Mack, F.E.: The biotransformation of ethrane in man. *Anesthesiology* 35,262(1971)
50. Christensen, M.S., Hoedt-Rasmussen, K., Lassen, N.A.: Cerebral vasodilatation by halothane anaesthesia in man and its potentiation by hypotension and hypercapnia. *Brit.J.Anaesth.* 39,927 (1967)
51. Christensen, M.S., Hoedt-Rasmussen, K., Lassen, N.A.: The cerebral blood flow during halothane anaesthesia. *Acta neurol.scand.* suppl. 14,152(1965)
52. Clark, D.L., Rosner, B.S.: Neurophysiologic effects of general anesthetics: The electroencephalogram and sensory evoked responses in man. *Anesthesiology* 38,564(1973)
53. Clauberg, G.: Untersuchungen über den Einfluss von Inhalationsnarkose und Operation auf die Leberfunktion unter besonderer Berücksichtigung des Halothans. Teil 1. *Anaesthesist* 19,317 (1970)
54. Cohen, E.N.: Metabolism of the volatile anesthetics. *Anesthesiology* 35,193(1971)
55. Cohen, E.N., Hood, A.: Application of low-temperature autoradiography to studies of the uptake and metabolism of volatile anesthetics in the mouse: II. Diethyl ether. *Anesthesiology* 31,61(1969)
56. Cohen, E.N.: Metabolism of halothane- 2^{14}C in the mouse. *Anesthesiology* 31,560(1969)
57. Cohen, P.J., Wollman, H., Alexander, S.C.: Cerebral carbohydrate metabolism in man during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 25,185(1964)
58. Coleridge, H.M., Coleridge, J.C.G., Luck, J.C., Norman, J.: The effect of four volatile anesthetic agents on the impulse activity of two types of pulmonary receptors. *Brit.J.Anaesth.* 40,484(1968)
59. Cooperman, L.H.: Plasma free fatty acid levels during general anesthesia and operation in man. *Brit.J.Anaesth.* 42,131(1970)
60. Cooperman, L.H., Warden, J.C., Price, H.L.: Splanchnic circulation during nitrous oxide anesthesia and hypocarbia in normal man. *Anesthesiology* 29,254(1968)
61. Corssen, G., Sweet, R.D., Chenoweth, M.B.: Effects of chloroform, halothane and methoxyflurane on human liver cells in vitro. *Anesthesiology* 27,155(1966)
62. Cox, J.M.R., Calton, D.V., Cox, J.M.R.: The effect of halothane

- on cerebral ischemia in rabbits. *Anesthesiology* 26,242(1965)
63. Crandell, w.B., Pappas, S.G., Macdonald, A.: Nephrotoxicity associated with methoxyflurane anesthesia. *Anesthesiology* 27,591 (1966)
 64. Craythorne, N.W.B., Darby, T.D.: Cardiovascular effects of nitrous oxide in the dog. *Brit.J.Anaesth.* 37,560(1965)
 65. Cullen, D.J., Eger, E.I., Stevens, W.C., Ty Smith, N., Cromwell, T.H., Cullen, B.F., Gregory, G.A., Bahlmann, S.N., Dolan, W.A., Stoelting, R.K., Fourcade, H.E.: Clinical signs of anesthesia. *Anesthesiology* 36,21(1972)
 66. Cullen, B.F., Eger, E.I., Ty Smith, N., Sawyer, D.C., Gregory, G.A.: The circulatory response to hypercapnia during fluroxene anesthesia in man. *Anesthesiology* 34,415(1971)
 67. Cullen, B.F., Eger, E.I., Ty Smith, N., Sawyer, D.C., Gregory, G.A.: Cardiovascular effects of fluroxene in man. *Anesthesiology* 32,281(1970)
 68. De Jong, R.H., Heavner, J.E.: Correlation of the ethrane electroencephalogram with motor activity in cats. *Anesthesiology* 35, 474(1971)
 69. De Jong, R.H., Hershey, W.N., Wagman, I.H.: Measurement of a spinal reflex response (H-reflex) during general anesthesia in man. *Anesthesiology* 28,382(1967)
 70. Deutsch, S., Goldberg, M., Stephan, G.W., Wu, W.-H.: Effects of halothane anesthesia on renal function in normal man. *Anesthesiology* 27,793(1966)
 71. Dobkin, A.B., Byles, P.H., Arandia, H.Y., Ghanooni, S., Nishioka, K., Levy, A.A.: Comparative metabolic responses to halogenated anaesthetics. *Acta anaesth.scand.* 16,69(1972)
 72. Dobkin, A.B., Heinrich, R.G., Israel, J.S., Levy, A.A., Neville, J.F., Ounkasem, K.: Clinical and laboratory evaluation of a new inhalation agent: Compound 347. *Anesthesiology* 29,275(1968)
 73. Droh, R., Sollberg, G., Gottwald, A.: Die periphere atemdepressive Wirkung des Halothan und Methoxyfluran. *Anästhesist* 19,263(1970)
 74. Droh, R., Sollberg, G., Gottwald, A.: Elektrophysiologische Untersuchungen über die muskelrelaxierende Wirkung des Methoxyfluran (Pentrane). *Anästhesist* 17,506(1968)
 75. Duziak, R.: Über die Wirkung von verschiedenen Halothankonzentrationen auf den Coronardurchfluß. *Anästhesist* 15,155(1966)
 76. Duziak, R.: Über die Wirkung von Halothan auf den Sauerstoffverbrauch des warmblüterherzens. *Anästhesist* 14,72(1965)
 77. Dundee, J.W., Linde, H.W., Dripps, R.D.: Observations on trifluor-

ethylvinyl ether. *Anesthesiology* 18,66(1957)

78. Dundee, J.W., Dripps, R.D.: The effects of diethyl ether, trichloroethylene, and trifluoroethyl vinyl ether on respiration. *Anesthesiology* 18,282(1957)
79. Eger, E.I., Ty Smith, N., Cullen, D.J., Cullen, B.F., Gregory, G.A.: A comparison of the cardiovascular effects of halothane, fluroxene, ether, and cyclopropane in man. *Anesthesiology* 34, 25(1971)
80. Eger, E.I., Ty Smith, N., Stoelting, R.K., Cullen, D.J., Radis, L. B., Witcher, C.E.: Cardiovascular effects of halothane in man. *Anesthesiology* 32,396(1970)
81. Eger, E.I., II: Respiratory and circulatory factors in uptake and distribution of volatile anaesthetic agents. *Brit.J. Anaesth.* 36,155(1964)
82. Eger, E.I., II, Guadagni, N.P.: Halothane uptake in man at constant alveolar concentration. *Anesthesiology* 24,299(1963)
83. Eisele, J.H., Eger, E.J., II, Muallem, M.: Narcotic properties of carbon dioxide in the dog. *Anesthesiology* 28,856(1967)
84. Elliot, J., Black, G.W., Mc Cullough, H.: Catecholamine and acid-base changes during anaesthesia and their influence upon the action of propranolol. *Brit.J. Anaesth.* 40,615(1968)
85. Epstein, R.A., Jackson, S.H.: The effect of depth of anaesthesia on the neuromuscular refractory period of anesthetized man. *Anesthesiology* 32,494(1970)
86. Epstein, R.M., Deutsch, S., Cooperman, L.H., Clement, A.J., Price, H.L.: Splanchnic circulation during halothane anaesthesia and hypercapnia in normal man. *Anesthesiology* 27,654(1966)
87. Epstein, R.M., Rackow, H., Salanitro, E., Wolf, G.: Influence of the concentration effect on the uptake of anesthetic mixtures: The second gas effect. *Anesthesiology* 25,304(1964)
88. Faulconer, A.Jr.: Correlation of concentration of ether in arterial blood with electro-encephalographic patterns during ether-oxygen and during nitrous oxide, oxygen and ether anaesthesia of human surgical patients. *Anesthesiology* 13,361(1952)
89. Fink, B.R., Maschke R.H.: Anesthetic effects on cerebral metabolism. *Anesthesiology* 39,199(1973)
90. Fink, B.R.: Effects of anesthetics on metabolism of brain. *Handb.d.exp.Pharmakol.* 30,387(1972)
91. Fink, R., Ngai, H.S., Hanks, E.C.: The central regulation of respiration during halothane anaesthesia. *Anaesthesiology* 23, 200(1962)
92. Finsterer, U., Witzgall, H., Brechtelsbauer, H., Prucksunand, P., Kramer, K.: Veränderungen der Nierenfunktion beim Hund während und nach Methoxyflurannarkose. *Anästhesist* 22,298(1973)

93. Foitzik, H., Lawin, P.: Die erhöhte Blutungsneigung. In: Lehrbuch d. Anästhesiologie u. Wiederbelebung. Springerverlag Berlin-Heidelberg-New York 1971
94. Freiburger, K.U., Koenen, F.W., Havers, L., Hack, G.: Der Katecholaminspiegel bei längeren gynäkologischen Eingriffen unter Methoxyfluran. Z.prakt.Anästh. 7, 244 (1972)
95. Freund, F.G., Martin, W.E., Hornbein, T.F.: The H-reflex as a measure of anesthetic potency in man. Anesthesiology 30, 642 (1969)
96. Frey, R., Mayrhofer, O.: Wichtige Daten aus der Geschichte der Anästhesie. In: Lehrb.d. Anästhesiologie u. Wiederbelebung. Springerverlag Berlin-Heidelberg-New York 1971
97. Fry, B.W., Taves, D.R., Merin, R.G.: Fluorometabolites of methoxyflurane: Serum concentrations and renal clearances. Anesthesiology 38, 38 (1973)
98. Fukushima, K., Fujita, T., Fujiware, T., Ooshima, H., Sato, T.: Effect of propranolol on the ventricular arrhythmias induced by hypercarbia during halothane anesthesia in man. Brit. J. Anaesth. 40, 53 (1968)
99. Gainza, E., Heaton, C.E., Willcox, M., Virtue, R.W.: Physiological measurements during anaesthesia with fluoromar. Brit. J. Anaesth. 28, 411 (1956)
100. Galindo, A.: Central nervous system. In: Handb.exp.Pharm. XXX Berlin-Heidelberg-New York: Springerverlag 1972
101. Gardier, R.W.: Autonomic nervous system. In: Handb.exp.Pharm. XXX Berlin-Heidelberg-New York: Springerverlag 1972
102. Gersch, B.J., Prys-Roberts, C., Reuben, S.R., Schultz, D.L.: The effects of halothane on the interactions between myocardial contractility, aortic impedance, and left ventricular performance. II: Aortic input impedance, and the distribution of energy during ventricular ejection. Brit. J. Anaesth. 44, 767 (1972)
103. Gersh, B.J., Prys-Roberts, C.: The effects of halothane on the interactions between myocardial contractility, aortic impedance, and left ventricular performance. IV: Haemodynamic responses to vagus nerve stimulation. Brit. J. Anaesth. 44, 1133 (1972)
104. Gion H., Saidman, L.J.: The minimum alveolar concentration of enflurane in man. Anesthesiology 35, 361 (1971)
105. Gissen, A.J., Karis, J.H., Nastuk, W.L.: The effect of halothane on neuromuscular transmission. J. Am. Med. Assoc. 197, 116 (1966)
106. Göthert, M., Tuchinda, P.: Zum Mechanismus der negativ chronotropen Wirkung von Halothane. Anästhesist 22, 334 (1973)
107. Göthert, M.: Die Sekretionsleistung des Nebennierenmarks un-

ter dem Einfluß von ~~M~~arkotika und Muskelrelaxantien. In: Lehrb.d. Anästhesiologie und Wiederbelebung, Vol.70. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag 1972

108. Göthert, M.: Wirkungen verschiedener Inhalationsnarkotika auf die Katecholaminkonzentrationen in Herz und Nebennieren. *Anästhesist* 20, 135 (1971)
109. Goldberg, A.H., Ullrich, W.C.: Effects of halothane on isometric contractions of isolated heart muscle. *Anesthesiology* 28, 838 (1967)
110. Gramling, L.W., Volpitto, P.P.: Flammability of fluoromar in the circle absorption system. *Anesthesiology* 24, 194 (1963)
111. Granberg, P., Wahlin, A.: The effect of enflurane (ethrane) on the renal function with special reference to tubular rejection of sodium. *Acta anaesth. scand.* 17, 41 (1973)
112. Granberg, P.-O., Wahlin, A.: The effect of methoxyflurane on the renal function with special reference to tubular rejection of sodium. *Acta anaesth., scand.* 16, 216 (1972)
113. Greene, N.M.: Metabolic effects of anesthetics. In: *Handb. exp. Pharm.* XXX Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag 1972
114. Gregory, G.A., Eger, E.I., Ty Smith, N., Cullen, B.F., Cullen, D.J.: The cardiovascular effects of diethylether in man. *Anesthesiology* 34, 19 (1971)
115. Gregory, G.A., Eger, E.I., II, Munson, E.S.: The relationship between age and halothane requirement in man. *Anesthesiology* 30, 488 (1969)
116. Habie, V.D., Papper, E.M., Fitzpatrick, H.F., Lowrance, P., Mc Smythe, Bradley, S.E.: *Surgery* 30, 241 (1951)
117. Halsey, M.J., Sawyer, D.C., Eger, E.I., II, Bahlmann, S.H., Impelman, D.M.K.: Hepatic metabolism of halothane, methoxyflurane, cyclopropane, ethrane, and forane in miniature swine. *Anesthesiology* 35, 43 (1971)
118. Harris, J.A., Cromwell, T.H.: Jaundice following fluroxene anesthesia. *Anesthesiology* 37, 462 (1972)
119. Hartung, H., Oehmig, H., Streicher, J.J.: Histologische und biochemische Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen zur Halothanlanzeitwirkung. *Anästhesist* 18 (1969)
120. Helrich, M., Cascorbi, H.F.: Crossover study of ethrane and halothane in volunteers. *Anesthesiology* 31, 370 (1969)
121. Henrik, H., Bendixen, Chairman et al. Committee on anesthesia. National Academy of Sciences - National Research Council: Statement regarding the role of methoxyflurane in the production of renal dysfunction. *Anesthesiology* 34, 505 (1971)

122. Henriksen, H. I., Jorgensen, P. B.: The effect of nitrous oxide on intracranial pressure in patients with intracranial disorders. *Brit. J. Anaesth.* 45, 486 (1973)
123. Metrick, W. D., Wolfson, D., Garcia, D. A., Siker, E. S.: Renal responses to "light" methoxyflurane anesthesia. *Anesthesiology* 38, 30 (1973)
124. Hickey, R. F., Visick, W. D., Fairley, H. B., Fourcade, H. E.: Effects of halothane anaesthesia on functional residual capacity and alveolar-arterial oxygen tension difference. *Anesthesiology* 38, 20 (1973)
125. Hickey, R. F., Fourcade, H. E., Eger, E. I., Larson, C. P., Bahlman, S. H.: The effects of ether, halothane, and forane on apneic threshold in man. *Anesthesiology* 35, 32 (1971)
126. Hickey, R. F., Graf, P., Nadel, J. A., Larson, C. P., Jr.: The effect of halothane and cyclopropane on total lung resistance in the dog. *Anesthesiology* 31, 334 (1969)
127. Hohmann, G.: Über einen außergewöhnlichen Selbstmord mit Methoxyfluran (Pentrane). *Anästhesist* 21, 67 (1972)
128. Holaday, D. A., Rudofsky, S., Treuhart, P. S.: The metabolic degradation of methoxyflurane in man. *Anesthesiology* 33, 579 (1970)
129. Horatz, K., Schuhmann, J.: Die derzeitige Bedeutung der Tropfnarkose. *Anästh. prax.* 2, 85 (1967)
130. Hornbein, T. F., Martin, W. E., Bonica, J. J., Freund, F. G., Parmentier, P.: Nitrous oxide effects on the circulatory and ventilatory responses to halothane. *Anesthesiology* 31, 250 (1969)
131. Hosich, E. C., Clark, D. L., Adam, N., Rosner, B. S.: Neurophysiological effects of different anesthetics in conscious man. *J. Appl. Physiol.* 31, 892 (1971)
132. Household, J. R., Morris, L. E.: Correlation of the electroencephalogram and trifluoroethylvinyl ether (fluoromar). *Anesthesiology* 18, 167 (1957)
133. Hügin, W.: Inhalationsnarkose. In: *Lehrb. d. Anästhesiologie u. Wiederbelebungslehre*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag 1971
134. Hügin, W.: Halothan - Eine Übersicht und Bewertung. *Anästhesist* 13, 306 (1964)
135. Hutschenreuther, A., Racenberg, E.: Anästhesieprobleme bei Schädel-Hirn-Verletzten. *Anästh. prax.* 5, 73 (1970)
136. Inagaki, M.: Studies on trifluoroethylvinyl ether anesthesia. I. Correlation of the electroencephalogram, its blood concentrations, and clinical signs. *Jap. J. Anesthesiol.* 15, 516 (1966)

137. Isrrael, J.S., Criswick, V.G., Dobkin, A.B.: Effect of epinephrine on cardiac rhythm during anesthesia with methoxyflurane and trifluoroethyl vinyl ether (fluoromar). *Acta anaesth. scand.* 6,7(1962)
138. Jacques, A., Judon, F.: Effect of epinephrine on the human heart during methoxyflurane anaesthesia. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 10,53 (1963)
139. Jennet, W.B., Barker, J., Fitch, W., Mc Dowall, D.G.: Effect of anesthesia on intracranial pressure in patients with space-occupying lesions. *Lancet* 1969 I,61
140. Joas, T.A., Stevens, W.C., Eger, E.I., II.: Electroencephalographic seizure activity in dogs during anaesthesia. *Brit. J. Anaesth.* 43,739(1971)
141. Joas, T.A., Stevens, W.C.: Conclusive properties of ethrane, fluroxene, halothane and chloroform. *Anesthesia & Anesthesiology* 30,342(1969)
142. Jörgensen, P.B., Henriksen, H.T.: The effect of fluroxene on intracranial pressure in patients with intracranial space-occupying lesions. *Brit. J. Anaesth.* 45,599(1973)
143. Johnson, M.C., Swartz, H.M., Donati, R.M.: Hematologic alterations produced by nitrous oxide. *Anesthesiology* 34,42(1971)
144. Johnston, R.R., Cromwell, T.H., Eger, E.I., Cullen, D., Stevens, W.C., Joas, T.: The toxicity of fluroxene in animals and man. *Anesthesiology* 38,313(1973)
145. Judson, J.A., de Jongh, H.J., Walmsley, J.B.: Possible cross-sensitivity between halothane and methoxyflurane. Report of a case. *Anesthesiology* 35,527(1971)
146. Katz, R.L., Epstein, K.A.: The interaction of anesthetic agents and adrenergic drugs to produce cardiac arrhythmias. *Anesthesiology* 29,763(1968)
147. Kavan, L.M., Julien, R.M., Lucero, J.J.: Electrographic alterations of anaesthesia with halothane, methoxyflurane, diethyl ether, and enflurane (ethrane). *Brit. J. Anaesth.* 44,1234(1972)
148. Kettler, D., Cott, L., Hensel, I., Eberlein, H.J., Spiechermann, P.G., Brettschneider, H.J.: Narkosebedingte Veränderungen hämodynamischer Parameter, die den Sauerstoffverbrauch und die Überlebens- und Wiederbelebenszeit des Herzens beeinflussen. Vortrag auf dem III. Europ. Kongr. für Anästhesiologie in Prag, 1970
149. Kimura, K., Maeda, A., Oyama, T.: Effects of ethrane on endocrine, hepatic and renal function in man. *excerpta medica. the international Medical Abstracting Service. International Congress Series. No. 261. Fifth World Congress of Anaesthe-*

siologists, Kyoto, Sept. 19(1972)

150. Kirchner, E.: Halothan-Narkose: Blutvolumenänderungen und Narkosetiefe. *Anästhesist* 13, 304 (1964)
151. Kitabata, L.M., Taub, A., Conte, A.J.: The effect of nitrous oxide on alveolar carbon dioxide tension: a second-gas effect. *Anesthesiology* 35, 607 (1971)
152. Klatskin, G., Kimberg, D.V.: Recurrent hepatitis attributable to halothane sensitization in an anesthetist. *New Engl. J. Med.* 280, 515 (1969)
153. Kleinert, H.: Zehn Jahre Halothan - kritische Übersicht und eigene Erfahrung. Dissertation 1965
154. Krantz, J.C., Carr, C.J., Lu, G., Bell, F.K.: Anesthetic action of trifluoroethyl vinyl ether, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 108, 488 (1953)
155. Krebs, R., Kersting, F.: Ursache der hämodynamischen Nebenwirkungen einiger Narkotika. *Anästhesist* 21, 153 (1972)
156. Künli, H.F., Miyamoto, A.: Die Wirkung von Halothan auf die portalen Sauerstoffwerte und die Bedeutung des Sauerstoffgehaltes im Beatmungsgemisch. *Anästhesist* 21, 49 (1972)
157. Larsen, E.R.: IV. Fluroxene. *Handb. Exp. Pharm.* XXX Modern inhalation anesthetics. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1972
158. Larson, C.P., Eger, E.I., Muallem, M., Buechel, D.R., Munson, E.S., Eisele, J.H.: The effects of diethyl ether and methoxyflurane on ventilation: II. A comparative study in man. *Anesthesiology* 30, 174 (1969)
159. Larson, C.P. Jr., Eger, E.I., II., Severinghaus, J.W.: The solubility of halothane in blood and tissue homogenates. *Anesthesiology* 23, 349 (1962)
160. Lawin, P., Foitzik, H.: Enflurane (ethrane). Fifth World Congress of Anesthesiologists, Kyoto, Sept. 20 (1972), Symposium No. 4
161. Lawrence, J.S., Bastress, E.K.: Combustion characteristics of anesthetics. *Anesthesiology* 20, 192 (1959)
162. Lebowitz, M.H., Blitt, C.D., Walts, L.F.: Depression of twitch response to stimulation of the ulnar nerve during ethrane anesthesia in man. *Anesthesiology* 33, 52 (1970)
163. Lecky, J.H., Cohen, P.J.: Hepatic dysfunction without jaundice following administration of halothane. *Anesthesiology* 33, 371 (1970)
164. Li, T.H., Shaul, M.S., Etsten, B.E.: Decreased adrenal venous catecholamine concentration during methoxyflurane anesthesia. *Anesthesiology* 29, 1145 (1968)

165. Libonati, M., Anis, E., Price, H.L., Cooperman, L.H., Saxe, S., Harp, J.R.: Splanchnic Circulation in man during methoxyflurane anesthesia. *Anesthesiology* 38,466(1973)
166. Libonati, M., Cooperman, L.H., Price, H.L.: Time-dependent circulatory effects of methoxyflurane in man. *Anesthesiology* 34,439(1971)
167. Linde, H.W., Lamb, V.E., Quimby, C.W., Homi, J., Eckenhoff, J.E.: The search for better anesthetic agents: Clinical investigation of ethrane. *Anesthesiology* 32,555(1970)
168. Loh, L., Seed, R.F., Sykes, M.A.: The cardiorespiratory effects of halothane, trichloroethylene and nitrous oxide in the dog. *Brit. J. Anaesth.* 45,125(1973)
169. Mäkeläinen, A., Nikki, P., Vapaatalo, H.: halothane-induced lipolysis in rats. *Acta anaesth. scand.* 17,170(1973)
170. Mahaffey, J.E., Aldinger, E.E., Spronse, J.H., Darby, I.D., Throver, W.B.: The cardiovascular effects of halothane. *Anesthesiology* 22,982(1961)
171. Marshall, F.N., Pittinger, C.B., Long, J.P.: Effects of halothane on gastrointestinal motility. *Anesthesiology* 22,363(1961)
172. Marx, G.F., Andrews, I.C., Orkin, L.R.: Cerebrospinal fluid pressure during halothane anesthesia. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 9,239(1962)
173. Matteo, R.S., Hoech, G.P., Hoskin, F.C.G.: The effects of cyclopropane and diethyl ether on tissue oxygen consumption and anaerobic glycolysis of brain in vitro. *Anesthesiology* 30,156(1969)
174. Mazz, I.R., Schwartz, F.D., Slocum H.C., Barry, A.G.: Renal function during anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 24,279(1963)
175. Mazze, R.I., Cousins, M.J.: Combined nephrotoxicity of gentamycin and methoxyflurane anaesthesia in man. *Brit. J. Anaesth.* 45,394(1973)
176. Mazze, R.I., Bunker, J.P.: General anesthesia and the kidney. *Handb. exp. Pharm.* XXX Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1972
177. Mazze, R.I., Cousins, M.J., Kosek, J.C.: Dose-related methoxyflurane nephrotoxicity in rats: A biochemical and pathologic correlation. *Anesthesiology* 36,571(1972)
178. Mazze, R.I., Trudell, J.R., Cousins, M.J.: Methoxyflurane metabolism and renal dysfunction: Clinical correlation in man. *Anesthesiology* 35,247(1971)
179. McDowell, D.G.: The effects of clinical concentrations of halothane on the blood flow and oxygen uptake of the cerebral cortex. *Brit. J. Anaesth.* 39,186(1967)

180. Mc Gregory, M., Davenport, H.T., Jegier, W., Sekelj, P., Gibbons, J. P., Lemers, P.P.: The cardiovascular effects of halothane in normal children. *Brit.J.Anaesth.* 30, 398 (1958)
181. Mc Henry, L.C., Slocum, H.C., Bivens, H.E., Mayes, H.A., Mayes, G. J.: Hyperventilation in awake and anaesthetized man. Effects on cerebral blood flow and cerebral metabolism. *Arch.Neurol.* (Chic.) 12, 270 (1965)
182. Merin, R.G.: Inhalation anesthetics and myocardial metabolism: Possible mechanisms of functional effects. *Anesthesiology* 39, 216 (1973)
183. Merin, R.G., Chapman, S.W.: Myocardial dynamic and metabolic effects of fluoroene in the dog. Abstracts of Scientific Papers. Annual Meeting, American Society of Anesthesiologists, 51 (1972)
184. Michenfeld, J.D., Theye, R.A.: Effects of methoxyflurane on canine cerebral metabolism and blood flow. *Anesthesiology* 38, 123 (1973)
185. Miller, R.D., Way, W.L., Eger, E.I., II.: The effects of alpha-methyl dopa, reserpine, guanethidine and iproniazid on minimum alveolar anesthetic requirement (MAC). *Anesthesiology* 29, 1153 (1968)
186. Miller, J.R., Stoelting, V.H., Khamy, R.A.: *Anesth.Analg.Curr. Res.* 45, 41 (1966)
187. Millar, R.A., Biscoe, J.J.: Preganglionic sympathetic activity and the effects of anesthetics. *Brit.J.Anaesth.* 37, 804 (1965)
188. Miller, G.L., Cavallaro, R.J.: Fluoromar as the anesthetic agent of choice for cardiac operations. *Anesthesia & Analgesia* 40, 128 (1962)
189. Miller, G.L., Dornette, W.H.L.: Flammability studies of fluoromar oxygen mixtures used in anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 40, 232 (1961)
190. Morris, L.E.: Fluoroene. In: *Handb.exp.Pharm.* XXX Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag 1972
191. Morris, L.E.: Liver function with the fluorinated agents. *Proceedings of the First European Congress (Vienna), Varia* 242 (1962)
192. Morris, L.E.: Comparison studies of hepatic function following anesthesia with a halogenated agent. *Anesthesiology* 21, 109 (1960)
193. Morrow, L.H., Gaffney, T.E., Holman, J.E.: The chronotropic and inotropic effects of halothane. *Anesthesiology* 22, 915 (1961)
194. Muallem, M., Larson, C.P., Jr., Eger, E.I., II.: The effects of diethyl ether on P_{aCO_2} in dogs with and without vagal, somatic and sympathetic block. *Anesthesiology* 30, 185 (1969)

195. Munson, E.S.: Respiratory system. In: *Handb.exp.Pharm.* XXX Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag 1972
196. Munson, E.S., Maier, W.K., Caton, D.: Effects of halothane, cyclopropane, and nitrous oxide on isolated human uterine muscle. *Anesthesiology* 29, 206 (1968)
197. Munson, E.S., Bowers, D.L.: Effects of hyperventilation on the rate of anesthetic equilibration. *Anesthesiology* 28, 377 (1967)
198. Munson, E.S., Larson, C.P., Babad, A.A., Regan, M.J., Buechel, D.R., Eger, E.I., II: The effects of halothane, fluroxene and cyclopropane on ventilation: A comparative study in man. *Anesthesiology* 27, 716 (1966)
199. Munson, E.S., Saidman, L.J., Eger, E.I., II: Effect of nitrous oxide and morphine on the minimum anesthetic concentration of fluroxene. *Anesthesiology* 26, 134 (1965)
200. Munson, E.S., Saidman, L.J., Eger, E.I., II: Fluroxene: Uptake in man at constant alveolar and constant inspired concentrations. *Anesthesiology* 26, 8 (1965)
201. Munson, E.S., Saidman, L.J., Eger, E.I., II: Solubility of fluroxene in blood and tissue homogenates. *Anesthesiology* 25, 638 (1964)
202. Murray, W.J., Fleming, P.J.: Defluorination of methoxyflurane during anesthesia: Comparison of man with other species. *Anesthesiology* 37, 620 (1972)
203. Murray Hill Conference on Fluoromar - Transcript, Ohio Chemical and Surgical Equipment Co., April 1956
204. Nadjmabadi, M.H., Huss, K.: Verhalten des PAH-Spiegels im Serum als Anhalt für die Nierendurchblutung bei verschiedenen Narkosemitteln. *Anästhesist* 23, 5 (1974)
205. Nahrwold, M.L., Cohen, P.J.: The effect of forane and fluroxene on mitochondrial respiration: Correlation with lipid solubility and in vivo potency. *Anesthesiology* 38, 437 (1973)
206. Neigh, J.L., Garman, J.K., Harp, J.R.: The electroencephalographic pattern during anesthesia with ethrane. Effects of depth of anesthesia, P_{aCO_2} and nitrous oxide. *Anesthesiology* 35, 482 (1971)
207. Ngai, S.H.: Halothane. In: *Handb.exp.Pharm.* XXX Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag 1972
208. Olthoff, D., Lunze, D.: Bestimmung der Cholesterinfraktionen des Serums unter Narkose. *Anästhesist* 17, 33 (1968)
209. Orth, O.S., Dornette, W.H.L.: Fluoromar as an anesthetic agent. *Federation Proc.* 14, 376 (Abstract No. 1214) (1955)

210. Oyama, T., Matsuki, I., Audo, M.: Effects of enflurane (ethrane) anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism in man. *Anaesthesia*, 27(1972)
211. Paronetto, F., Popper, H.: *New Engl. J. Med.* 283, 277 (1970)
212. Paskin, S., Skovsted, P., Smith, I.C.: Failure of the Hering-Breuer reflex to account for tachypnea in anesthetized man: A survey of halothane, flurpoxene, methoxyflurane and cyclopropane. *Anesthesiology* 29, 550 (1968)
213. Patterson, J.F., Adams, J.G., Johnson, C.G.: Flammability of fluoroxene. *Anesthesiology* 26, 825 (1965)
214. Perl, W., Rackow, H., Salanitro, E., Wolf, G.L., Epstein, R.M.: Intertissue diffusion effect for inert fat-soluble gases. *J. Appl. Physiol.* 20, 621 (1965)
215. Pichlmayr, I., Pabst, H.W., Klemm, J., Pichlmayr, R.: Untersuchungen über die Leberdurchblutung in Narkose. *Anästhesist* 15, 148 (1966)
216. Pinter, A., Tederes, M.: Einige Bemerkungen über die leberschädigende Wirkung des Halothans. *Anästhesist* 19, 303 (1970)
217. Price, H.L., Skovsted, P., Pander, A.L., Cooperman, L.H.: Evidence for β -receptor activation produced by halothane in normal man. *Anesthesiology* 32, 389 (1970)
218. Price, J.H., Dornette, W.H.L.: An assessment of fluoroxene-epinephrine compatibility in man. *Anesthesia & Analgesia* 44, 83 (1965)
219. Prys-Roberts, C., Gersh, A.J., Balser, A.B., Keuben, S.R.: The effects of halothane on the interactions between myocardial contractility, aortic impedance, and left ventricular performance. I.: Theoretical considerations and results. *Brit. J. Anaesth.* 44, 634 (1972)
220. Rauen, H.M.: Halothane und Leber. Editio Cantor KG, Aulendorf i. Württ. (1973)
221. Reed, W.D., Williams, R.: Halothane hepatitis as seen by the physician. *Brit. J. Anaesth.* 44, 935 (1972)
222. Rehder, K., Van Dyke, R.A.: Der Metabolismus flüchtiger Anästhetika. In: *Anästhesiologie und Wiederbelebung*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag 1971
223. Rehder, K., Forbes, J., Alter, H., Hessler, O., Stier, A.: Halothane biotransformation in man: a quantitative study. *Anesthesiology* 28, 711 (1967)
224. Reynold, A.K., Chiz, J.F., Pasquet, A.F.: Halothane and methoxyflurane - A comparison of their effects on cardiac pacemaker fibers. *Anesthesiology* 33, 602 (1970)

225. Rittmeyer, P., Schilling, K.: Befunde nach isolierter Perfusion der Leber mit halothan. *Anästhesist* 15, 157 (1966)
226. Robertson, J.D., Swan, A.A.B., Whiteridge, D.: Effect of anaesthetics on systemic baroreceptors. *J. Physiol. (London)* 131, 463 (1956)
227. Rosenberger, P.H., Wahlström, T.: Trifluoroacetic acid and some possible intermediate metabolites of halothane as haptens. *Anesthesiology* 38, 224 (1973)
228. Rosenmann, E., Dishon, T., Durst, A., Boss, J.H.: Kidney and liver damage following anaesthesia with ether and pentobarbitone. *Brit. J. Anaesth.* 44, 465 (1972)
229. Rudolph, P., Hang, H., Weis, K.-H.: Der Einfluß von Halothannarkose und Neuroleptanalgesie auf einige chemische und corpuskuläre Bestandteile des Blutes. *Anästhesist* 21, 177 (1972)
230. Rundles, R.W., Wyngaarden, J.B., Mitchins, G.M., Elion, G.-B., Silberman, S.: Effects of a xanthine oxidase inhibitor on thiopurine metabolism, hyperuricemia and gout. *Trans. Ass. Amer. Physiol.* 76, 126 (1963)
231. Rydberg, M.S.: Inhibition of ethanol metabolism in vivo by 4-jodopyrazole. *Biochem. Pharmacol.* 18, 2425 (1969)
232. Sadove, M.S., Balagot, R.C., Linde, H.W.: The effects of fluoromarm on certain organ functions. *Anesthesia & Analgesia* 36, 758 (1965)
233. Sadove, M.S., Balagot, R.C., Linde, H.W.: Trifluoroethylvinylether (fluoromarm). I. Preliminary clinical and laboratory studies. *Anesthesiology* 17, 591 (1956)
234. Saidman, L.J., Eger, E.I., Munson, E.S., Babad, A.A., Muallem, M.: Minimum alveolar concentrations of methoxyflurane, halothane, ether and cyclopropane in man. Correlation with theories of anaesthesia. *Anesthesiology* 28, 994 (1967)
235. Saidman, L.J., Munson, E.S., Eger, E.I., Babad, A.A.: Minimum alveolar concentration (MAC) of methoxyflurane, halothane, ether, fluroxene, cyclopropane and nitrous oxide in man. *Anesthesiology* 27, 225 (1966)
236. Saidman, L.J., Eger, E.I., II.: Effect of nitrous oxide and of narcotic premedication on the alveolar concentration of halothane required for anaesthesia. *Anesthesiology* 25, 302 (1964)
237. Schlobohm, R.M., Hamilton, F.N., Tomlin, P.J., Morris, L.E.: Halothane, peripheral vascular resistance, and respiratory acidosis. *Anesthesiology* 27, 225 (1966)
238. Schöntube, E., Schöntube, M.: Halothane syndrom. *Anästhesist* 22, 329 (1973)

239. Schubert, M.P.: Compounds of thiol acids with aldehydes. *J. bio.Chem.* 114, 341 (1963)
240. Schwikert, C.H., Kapfhammer, L.: Zur Frage der Hepatotoxizität des Halothane. *Anästhesist* 14, 74 (1965)
241. Secher, O.: Physical and chemical data on anaesthetics. *Acta anaesth.scand., Suppl.* XLII, 29 (1971)
242. Shimosato, S., Sugai, N., Iwatsuki, M., Etsten, B.E.: The effect of Ethrane on cardiac muscle mechanics. *Anesthesiology* 30, 512 (1969)
243. Shimosato, S., Chen, P.-Y., Gilbert, J.B., Etsten, B.E.: Effect of ethrane on the performance of the left ventricle. *Anesthesiology* 30 (1969)
244. Shimosato, S., Shanks, C., Etsten, B.E.: The effects of methoxyflurane and sympathetic nerve stimulation on myocardial mechanics. *Anesthesiology* 29, 538 (1968)
245. Shinozaki, T., Mazuzan, J.E., Jr., Abajian, J., Jr.: Halothane and the heart. *Brit.J.Anaesth.* 40, 79 (1968)
246. Skovsted, P., Price, M.L., Price, H.L.: The effects of carbon dioxide on preganglionic sympathetic activity during halothane, methoxyflurane and cyclopropane anesthesia. *Anesthesiology* 37, 70 (1972)
247. Skovsted, P., Price, H.L.: The effects of ethrane on arterial pressure, preganglionic sympathetic activity, and barostatic reflexes. *Anesthesiology* 36, 257 (1972)
248. Skovsted, P., Price, H.L.: Central sympathetic excitation caused by Fluoroene. *Anesthesiology* 32, 210 (1970)
249. Skovsted, P., Price, H.L.: Central sympathetic excitation caused by diethyl ether. *Anesthesiology* 32, 202 (1970)
250. Smets, Ph., Besombe, J., Longmuir, I.L.: The effect of halothane on oxygen transport in liver and brain tissue. *Brit.J. Anaesth.* 44, 446 (1972)
251. Smith, M.T., Smith, P.: Circulatory effects of modern inhalation anesthetic agents. In: *Handb.exp.Pharm.* XXX Berlin-Heidelberg-New York
252. Smith, H.L., Wollman, H.: Cerebral blood flow and metabolism: Effects of anesthetic drugs and techniques. *Anesthesiology* 36, 378 (1972)
253. Smith, N.L., Leger, J.L.H., Fletcher, C.E., Stoeckli, R.A., Cullen, D., Kadis, L.B.: The cardiovascular and sympathetic responses to the addition of nitrous oxide to halothane in man. *Anesthesiology* 32, 410 (1970)

255. Smith, I. C., Colton, J. L., Schar, N. O.: Does anesthesia alter hemoglobin dissociation? *Anesthesiology* 32, 5 (1970)
256. Smith, I. C., Colton, J. L., Schar, N. O.: The circulatory effects of the addition of nitrous oxide to halothane anesthesia in man. *Anesthesiology* 29, 212 (1968)
257. Smith, A. F., Caobascio, A. N.: The cardiovascular effects of nitrous oxide during halothane anesthesia in the dog. *Anesthesiology* 27, 560 (1966)
258. Schmoldt, A., Göthert, M.: Einfluß von Narkotika auf die catecholaminsynthese im Nebennierenmark. *Anästhesist* 23, 10 (1974)
259. Soehring, A., Erdm, M.: *Pharmakologie der Narkose*. In: Lehrb. d. Anästhesiologie und Wiederbelebung. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag 1971
260. Soga, D., Beer, R.: Myokardkontraktilität und Narkose. *Anästhesist* 21, 165 (1972)
261. Son, L. S., Jr., Colella, J. J., Jr., Brown, D. K.: The effect of phenobarbitone on the metabolism of methoxyflurane to oxalic acid in the rat. *Brit. J. Anaesth.* 44, 1224 (1972)
262. Stark, G.: The influence of anesthesia on the excretion of aldosterone, cortisone, sodium and potassium. *Anästhesist* 15, 4 (1966)
263. Stefanini, M., Herland, A., Kosyak, L. P.: Fatal massive necrosis of the liver after repeated exposure to methoxyflurane. *Anesthesiology* 32, 372 (1970)
264. Stier, A.: Der Stoffwechsel des Halothan und seine pharmakologisch-toxikologische Bedeutung. *Biochem. Pharmacol.* 11, 1544 (1964)
265. Stoelting, R. K.: Halothane and methoxyflurane concentrations in end-tidal gas, arterial blood, and lumbar cerebrospinal fluid. *Anesthesiology* 38, 384 (1973)
266. Stoelting, R. K.: The effect of nitrous oxide on the minimum alveolar concentration of methoxyflurane needed for anesthesia. *Anesthesiology* 34, 353 (1971)
267. Stoelting, R. K.: The effect of nitrous oxide on halothane output from Fluotec Mark 2 Vaporizers. *Anesthesiology* 35, 215 (1971)
268. Stoelting, R. K.: Halothane anesthesia following methoxy flu-

- rane-induced nephrotoxicity. *Anesthesiology* 33,464(1970)
269. Stoelting, R.K., Longnecker, D.E., Eger, E.I., II: Minimum alveolar concentrations in man on awakening from methoxyflurane, halothane, ether and fluoroene anesthesia: MAC awake. *Anesthesiology* 33,5(1970)
 270. Stoelting, R.K., Eger, E.I., II: An additional explanation for the second gas effect. A concentrating effect. *Anesthesiology* 30,273(1969)
 271. Stoffregen, J., Ihürigen, W., Fischer, H.G.: Die halothangesteuerte Beatmungsnarkose. *Anästhesist* 11,152(1962)
 272. Teschke, K., Oehmig, H.: Halothan und Fettstoffwechsel. *Anästhesist* 21,171(1972)
 273. Theye, R.A., Michenfelder, J.D.: The effect of halothane on canine cerebral metabolism. *Anesthesiology* 29,1113(1968)
 274. Theye, R.A., Michenfelder, J.D.: The effect of nitrous oxide on canine cerebral metabolism. *Anesthesiology* 29,1119(1968)
 275. Tomlin, P.J., Jones, B.C., Edwards, R., Robin, P.E.: Subjective and objective sensory responses to inhalation of nitrous oxide and methoxyflurane. *Brit.J.Anaesth.* 45,719(1973)
 276. Torri, G., Damia, G., Fabiani, M.L., Frova, G.: Uptake and elimination of enflurane in man. A comparative study between enflurane and halothane. *Brit.J.Anaesth.* 44789(1972)
 277. Tucker, W.A., Munson, L.S., Holaday, D.A., Fiserova-Bergarova, V., Turner, B.M.: Hepatorenal toxicity following fluoroene anesthesia. *Anesthesiology* 39,104(1973)
 278. Ty Smith, N., Eger, E.I., Stoelting, R.A., Wayne, T.F., Cullen, D., Kadis, L.B.: The cardiovascular and sympathomimetic responses to the addition of nitrous oxide to halothane in man. *Anesthesiology* 32,400(1970)
 279. Ueda, I.: The effects of volatile general anesthetics on adenosine diphosphate-induced platelet aggregation. *Anesthesiology* 34,405(1971)
 280. Unseld, H., Clauberg, G.: Respiratorische und metabolische Veränderungen unter Halothan-Lachgas bei Spontanatmung. *Anästhesist* 17,347(1968)
 281. Urgena, R.B., Gergis, S.D.: Nephrotoxicity from methoxyflurane anesthesia: a 6-year retrospective study. *Brit.J. Anaesth.* 45,358(1973)
 282. Vandam, L.D.: Report on methoxyflurane. *Anesthesiology* 27,534(1966)
 283. Van Dyke, R.A.: Biotransformation of volatile anaesthetics

with special emphasis on the role of metabolism in the toxicity of anaesthetics. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 20(1973)

284. Van Dyke, R.A.: Biotransformation. In: *Handb. exp. Pharm.* XXX Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag 1972
285. Van Dyke, R.A., Chenoweth, M.B.: Metabolism of volatile anesthetics. *Anesthesiology* 26, 348(1965)
286. Van Dyke, R.A., Chenoweth, M.B., Van Poznak, A.: Metabolism of volatile anesthetics. I. Conversion in vivo of several anesthetics to $^{14}\text{CO}_2$ and chloride. *Biochem. Pharmacol.* 13, 1239 (1964)
287. Van Dyke, R.A., Chenoweth, M.B.: The metabolism of volatile anesthetics. II. In vitro metabolism of methoxyflurane and halothane in rat liver slices and in cell fractions. *Biochem. Pharmacol.* 14, 603(1965)
288. Van Poznak, A.: Methoxyflurane and teflurane. In: *Handb. exp. Pharm.* XXX Berlin-Heidelberg-New York
289. Virtue, R.W., Levine, L.: Cost of anesthesia with fluroxene. *Anesthesiology* 25, 236(1964)
290. Wardell, W.-M.: Fluroxene and the penicillin lesson. *Anesthesiology* 38, 309(1973)
291. Wedekind, L.V., Endres, G.: Die wiederholte Halothannarkose. *Anästhesist* 19, 5(1970)
292. Weis, K.-H., Hauenschild, E., Hennes, H., Kreuscher, H., Wisinger, H.: Halothan als alleiniges Narkosemittel bei Spontanatmung. *Anästhesist* 11, 334(1962)
293. Wenzel, M., Pohlhaus, E.: Das Verhalten von Elektrolyten und Blutzucker während Kombinationsnarkosen mit Halothan. *Anästhesist* 14, 201(1965)
294. Wiberg-Jørgensen, Skovsted, P., Misfeldt, B.: Cardiovascular haemodynamics during fluroxene anaesthesia in patients with aortic valvular disease. *Acta anaesth. scand.* 17, 136 (1973)
295. Wiberg-Jørgensen, F., Skovsted, P., Hansen, J.F., Lauridsen, P.: Cardiovascular haemodynamics during fluroxene anaesthesia in patients with muscular subaortic stenosis. *Acta anaesth. scand.* 17, 142(1973)
296. Winter, W., Uter, F.: Halothan-Narkose und Uterusrelaxation. *Anästhesist* 14, 53(1965)
297. Wittmann, R., Doenicke, A., Heinrich, H., Pausch, H.: Die abortive Wirkung von Halothan. *Anästhesist* 23, 30(1974)
298. Wolff, G., Rist, C.M., Korda, M.R., Niederer, W., Graedel, E.: Regulation of coronary blood flow during ether and halothane anaesthesia. *Brit. J. Anaesth.* 44, 132(1972)

299. Wollman, H., Smith, A.L., Hoffman, J.C.: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man during electroencephalographic seizure patterns induced by anesthesia with ethrane. *Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 28, 365 (1969)
300. Wyler, F., Weisser, K.: Effect of halothane anaesthesia on distribution of cardiac output and organ blood flow in the rabbit. *Brit. J. Anaesth.* 44, 551 (1972)
301. Yanagida, H., Yamamura, H.: Hidden factor of cardiac arrhythmia during light anesthesia. *Acta anaesth. scand.* 16, 59 (1972)
302. 'Yong, H.H., Helrich, M.: Effect of body temperature on anesthetic blood levels of halothane in man. *Anesthesiology* 27, 217 (1966)
303. Zeedick, J.F., Thomas, G.J., Olivo, N., Jeroski, E.: Clinical experience with fluroxene nitrous oxide-oxygen anesthesia as a non-flammable anesthetic. *Anesthesia & Analgesia* 45, 790 (1966)

Herrn Prof.Dr. A. Doenicke danke ich für die
Überlassung des Themas und die freundliche
Beratung und Unterstützung bei der Ausfüh-
rung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 19.11.1945 wurde ich als viertes Kind des Arztes Dr. Erich Guskar und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Rausch, in Königsberg/Bayern, geboren.

- | | |
|-------------|--|
| 1951 - 1955 | Besuch der Volksschule in Königsberg/Bayern |
| 1955 - 1965 | Besuch der Realgymnasien in Haßfurt und Nürnberg |
| 1965 | Abitur an dem Willstädter-Gymnasium in Nürnberg |
| 1965 - 1966 | Studium der Sozialwissenschaften an der Universität Nürnberg-Erlangen, ein Semester lang. |
| 1966 | Beginn des Medizinstudiums an der FU-Berlin |
| 1971 | Ablegung der ärztlichen Prüfung an der TU München |
| 1972 - 1973 | Medizinalassistentenzeit in Mainz und München |
| 1973 | Approbation und Beginn der Facharztausbildung an der Anästhesieabteilung der Chir.Poliklinik |

Seit Oktober 1968 ist mein Wohnsitz in München.

